

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
10. September 2004 (10.09.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 2004/075891 A1

(51) Internationale Patentklassifikation: A61K 31/422,  
A61P 3/00, C07D 413/12, 419/12, 471/04

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/001582

(22) Internationales Anmeldedatum:  
19. Februar 2004 (19.02.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
103 08 351.0 27. Februar 2003 (27.02.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND  
GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt  
(DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GOERLITZER,  
Jochen [DE/DE]; Stegstrasse 60, 60594 Frankfurt am  
Main (DE). GLOMBIK, Heiner [DE/DE]; Am Lotzen-  
wald 42, 65719 Hofheim (DE). FALK, Eugen [DE/DE];  
Völklingerweg 15, 60529 Frankfurt (DE). GRETZKE,  
Dirk [DE/DE]; Kaulbachstrasse 57, 60596 Frankfurt

(DE). KEIL, Stefanie [DE/DE]; Am Kreishaus 12, 65719  
Hofheim (DE). SCHAEFER, Hans-Ludwig [DE/DE];  
Steingasse 7, 65239 Hochheim (DE). STAPPER, Chris-  
tian [DE/DE]; Wallaustrasse 53, 55118 Mainz (DE).  
WENDLER, Wolfgang [DE/DE]; Haintchener Str. 12a,  
65618 Selters (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,  
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,  
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,  
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,  
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,  
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,  
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TI, TM,  
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,  
ZW.

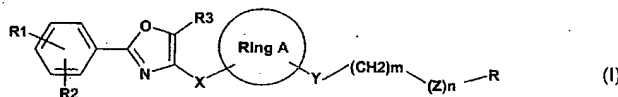
(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,  
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,  
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT,  
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,  
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:  
— mit internationalem Recherchenbericht

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: 1,3-SUBSTITUTED CYCLOALKYL DERIVATIVES CONTAINING ACIDIC, MAINLY HETEROCYCLIC  
GROUPS, CORRESPONDING PRODUCTION METHOD AND USE OF SAID DERIVATIVES AS MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: 1,3-SUBSTITUIERTE CYCLOALKYLDERIVATE MIT SAUREN, MEIST HETEROCYCLISCHEN GRUP-  
PEN; VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL



(57) Abstract: The invention relates to 1,3-substituted cycloalkyl derivatives containing acidic, mainly heterocyclic groups, in addition to their physiologically compatible salts and physiologically functional derivatives. The invention relates to compounds of formula (I), in which the groups are defined as cited in the description, in addition to their physiologically compatible salts and to a method for their production. The compounds are suitable for treating and/or preventing disorders of the fatty acid metabolism and disorders of glucose utilisation in addition to disorders, in which insulin resistance plays a part.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft 1,3-substituierte Cycloalkylderivate mit sauren, meist heterocyclischen Gruppen sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate. Es werden Verbindungen der Formel (I), worin die Reste die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch verträglichen Salze und Verfahren zu deren Herstellung beschrieben. Die Verbindungen eignen sich zur Behandlung und/oder Prävention von Störungen des Fettsäurestoffwechsels und Glucoseverwertungsstörungen sowie von Störungen, bei denen Insulin Resistenz eine Rolle spielt.

WO 2004/075891 A1

WO 2004/075891 A1



*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

## Beschreibung

1,3-substituierte Cycloalkylderivate mit sauren, meist heterocyclischen Gruppen;  
Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

5

Die Erfindung betrifft 1,3- substituierte Cycloalkylderivate mit sauren, meist heterocyclischen Gruppen sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

- 10 Es sind bereits strukturähnliche Verbindungen zur Behandlung von Hyperlipidämie und Diabetes im Stand der Technik beschrieben (WO 2000/64876).

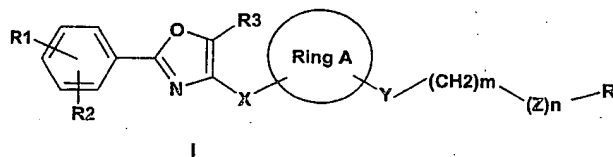
Der Erfindung lag die Aufgabe zu Grunde, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die eine therapeutisch verwertbare Modulation des Lipid- und/oder

- 15 Kohlehydratstoffwechsels erlauben und sich somit zur Prävention und/oder Behandlung von Krankheiten wie Typ 2 Diabetes und Atherosklerose sowie deren vielfältigen Folgeerkrankungen eignen.

- Überraschenderweise wurde eine Serie von Verbindungen gefunden, die die Aktivität  
20 von PPAR Rezeptoren modulieren. Insbesondere eignen sich die Verbindungen zur Aktivierung von PPARalpha und PPARgamma, wobei das Ausmaß der relativen Aktivierung je nach Verbindungen unterschiedlich sein kann.

Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I

25



worin bedeuten:

- Ring A (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkandiyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkendiyl, wobei in den Cycloalkandiyl- oder Cycloalkendiylringen ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;
- 5 R1, R2 unabhängig voneinander H, F, Br, Cl, SF<sub>5</sub>, S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SCF<sub>3</sub>, Phenoxy, OCF<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy;
- R3 H, CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl;
- 10 X (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkandiyl, wobei in der Alkandiylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;
- Y S, O, Bindung;
- 15 m 1 bis 3;
- n 0 oder 1;
- 20 Z O, S, CO oder CO-NH;
- R H, OH, CH<sub>2</sub>-CO-NH-OH, CH<sub>2</sub>-CO-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CH<sub>2</sub>-CO-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> oder ein 5 – 12 gliedriger mono- oder bicyclischer, ungesättigter, teilweise ungesättigter oder gesättigter Ring, der ein bis vier
- 25 Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten und benzanneliert sein kann, wobei der 5-12 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, Cl, Br, CN, SH, COOH, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy-Phenyl, Phenoxy, NHSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> oder B(OH)<sub>2</sub> kann;
- 30 R4 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

R5 OH, NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>-Phenyl-CF<sub>3</sub>, CO-CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Phenyl, das gegebenenfalls substituiert sein kann durch CH<sub>3</sub> und COOH;

R4 und R5 zusammen mit dem sie tragenden N-Atom einen 5 gliedrigen  
5 aromatischen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls wiederum an einen aromatischen 5 - 7 gliedrigen Ring mit gegebenenfalls ein bis vier N-Atomen anneliert ist und substituiert sein kann durch: F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, COOH, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-Phenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy-Phenyl, Phenoxy;  
10

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

15 Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

Ring A (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkandiyl, worin ein Kohlenstoffatom durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein kann, und

20 X (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkandiyl, worin ein Kohlenstoffatom durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein kann;

oder Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

25 Ring A Cyclohexan-1,3-diyl und

X CH<sub>2</sub>-O;

oder Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

30

Ring A Cyclohexan-1,3-diyl;

X CH<sub>2</sub>-O;

Y O;

5

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin der zentrale Cycloalkan-1,3-diytring cis verknüpft ist

oder Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

10

R<sub>1</sub>/R<sub>2</sub> H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy;

R<sub>3</sub> (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl.

15

Besonders bevorzugt sind ferner Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

Y O;

20 m 3;

n 0;

oder Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

25

Y O;

m 2;

30 n 0;

oder Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

Y O;

m 2;

5

n 1;

Z O;

10 oder Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

Y O;

m 1;

15

n 0;

oder Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

20 Y Bindung;

m 1;

n 0;

25

der Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

Y Bindung;

30 m 1;

n 1;

Z O.

5 Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

Y O;

m 3;

10

n 0;

R Tetrazol,  $\text{NHSO}_2\text{CF}_3$ ;

15 oder Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

Y O;

m 2;

20

n 0;

R Tetrazol,  $\text{NHSO}_2\text{CF}_3$  oder  $\text{NR}_4\text{R}_5$ , das für Indol oder 6-Azaindol steht und  
 substituiert sein kann durch F, Br, CN, COOH,  $(\text{C}_1\text{C}_4)$ -Alkyl,  $(\text{C}_1\text{C}_4)$ -  
 25 Alkoxy,  $\text{SO}_2\text{-CH}_3$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkoxy- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkoxy oder Benzoxy;

oder Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

Y O;

30

m 2;



n 1;

Z O;

5 R Phenyl oder Thiophen, die weitere Substituenten wie F, COOH, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, Benzyloxy oder B(OH)<sub>2</sub> tragen können;

oder Verbindungen der Formel I, worin bedeuten:

10 Y O;

m 1;

n 0;

15

R Phenyl-NHSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, Phenyl-B(OH)<sub>2</sub> tragen kann;

oder Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

20 Y Bindung;

m 1;

n 0;

25

R NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, das für Pyrrol oder Indol steht und durch COOH substituiert ist;

oder Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

30 Y Bindung;

m 1;

n 1;

Z O;

5

R Thiophen oder Benzothiophen, die substituiert sein können durch COOH, Cl, CF<sub>3</sub>.

Die vorliegende Erfindung umfasst ebenfalls alle Kombinationen der „bevorzugten Ausführungsformen“ der hierin beschriebenen Erfindung.

10

Die Alkyl-Reste in den Substituenten R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> können sowohl geradkettig wie verzweigt sein.

Unter Aryl wird ein aromatisches carbocyclisches mono- oder bicyclisches Ring-  
15 System verstanden, das 6 bis 10 Atome im Ring oder in den Ringen enthält.

Heteroaryl ist ein mono- oder bicyclisches aromatisches Ringsystem mit 4 bis 11 Ringgliedern, worin mindestens ein Atom im Ringsystem ist ein Heteroatom aus der Reihe N, O und S.

20

Die Verbindungen der Formel I enthalten mindestens zwei Asymmetriezentren und können darüber hinaus mehr enthalten. Daher können die Verbindungen der Formel I in Form ihrer Racemate, racemischen Mischungen, reinen Enantiomere, Diastereomere und Diastereomer-Mischungen vorliegen. Die vorliegende Erfindung  
25 umfasst alle diese isomeren Formen der Verbindungen der Formel I. Diese Isomeren Formen können, wenn auch zum Teil nicht expressis verbis beschrieben, nach bekannten Methoden erhalten werden.

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit  
30 gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche

Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isethion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Äpfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon- und Weinsäure. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze) und Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze) und Salze von Trometamol (2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propanediol), Diethanolamin, Lysin oder Ethylendiamin.

10

Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion, wie zum Beispiel Trifluoracetat, gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-  
15 Anwendungen.

Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I, z.B. einen Ester, der bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den Menschen, in  
20 der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine Verbindung der Formel I oder einen aktiven Metaboliten hiervon zu bilden.

Zu den physiologisch funktionellen Derivaten zählen auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie zum Beispiel in H. Okada et al., Chem. Pharm.  
25 Bull. 1994, 42, 57-61 beschrieben. Solche Prodrugs können in vivo zu einer erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in verschiedenen polymorphen  
30 Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel I" auf Verbindung(en) der Formel I, wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate und physiologisch funktionelle Derivate wie hierin beschrieben.

5

### Verwendung

Diese Erfindung bezieht sich weiterhin auf die Verwendung von Verbindungen der Formel I und ihren pharmazeutischen Zusammensetzungen als PPAR-Rezeptor-Liganden. Die erfindungsgemäßen PPAR-Rezeptor-Liganden eignen sich als Modulatoren der Aktivität der PPAR Rezeptoren.

Peroxisomen-Proliferatoren-Aktivierte Rezeptoren (PPAR) sind durch Liganden aktivierbare Transkriptionsfaktoren, die zur Klasse der Kern-Hormon-Rezeptoren gehören. Es existieren drei PPAR Isoformen, PPARalpha, PPARgamma und PPARdelta, die von verschiedenen Genen kodiert werden (Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR): structure, mechanisms of activation and diverse functions: Motojima K, Cell Struct Funct. 1993 Oct; 18(5): 267-77).

Von PPARgamma existieren zwei Varianten, PPARgamma<sub>1</sub> und gamma<sub>2</sub>, die das Ergebnis eines alternativen Einsatzes von Promotoren und einer differenziellen mRNA-Spleißung (Vidal-Puig et al. J. Clin. Invest., 97:2553-2561, 1996) sind. Die verschiedenen PPAR Rezeptoren besitzen eine unterschiedliche Gewebsverteilung und modulieren unterschiedliche physiologische Funktionen. Die PPAR-Rezeptoren spielen eine Schlüsselrolle bei unterschiedlichen Aspekten der Regulation einer Vielzahl von Genen, deren Genprodukte direkt oder indirekt am Lipid- und Kohlehydratstoffwechsel entscheidend beteiligt sind. So spielen z. B. PPARalpha Rezeptoren bei der Regulation des Fettsäurekatabolismus oder des Lipoproteinstoffwechsels in der Leber eine wichtige Rolle, während PPARgamma zum Beispiel bei der Regulation der Fettzelldifferenzierung entscheidend beteiligt ist. Darüberhinaus sind PPAR Rezeptoren aber auch an der Regulation vieler weiterer physiologischer Prozesse, auch solcher die nicht direkt mit dem Kohlehydrat- oder Lipidstoffwechsel in Verbindung stehen, beteiligt. Die Aktivität der unterschiedlichen

PPAR Rezeptoren kann durch verschiedene Fettsäuren, Fettsäurederivate sowie synthetische Verbindungen in unterschiedlichem Ausmaß moduliert werden.

Entsprechende Reviews über Funktionen, physiologische Wirkung und

Pathophysiologie siehe: Joel Berger et al., Annu. Rev. Med. 2002, 53, 409 – 435;

5 Timothy Wilson et al. J. Med. Chem., 2000, Vol. 43, No. 4, 527-550; Steven Kliewer et al., Recent Prog Horm. Res. 2001; 56: 239-63.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I, die sich zur Modulierung der Aktivität von PPAR Rezeptoren eignen, insbesondere der Aktivität von PPARalpha und PPARgamma. Je nach Profil der Modulation sind die Verbindungen der Formel I

10 zur Behandlung, Kontrolle und Prophylaxe nachfolgend beschriebener Indikationen, sowie einer Reihe anderer, damit verbundener pharmazeutischer Anwendungen geeignet (siehe z.B. Joel Berger et al., Annu. Rev. Med. 2002, 53, 409 – 435; Timothy Wilson et al. J. Med. Chem., 2000, Vol. 43, No. 4, 527-550; Steven Kliewer et al., Recent Prog Horm. Res. 2001; 56: 239-63; Jean-Charles Fruchart, Bart Staels and  
15 Patrick Duriez: PPARs, Metabolic Disease and Arteriosclerosis, Pharmacological Research, Vol. 44, No. 5, 345-52, 2001; Sander Kersten, Beatrice Desvergne & Walter Wahli: Roles of PPARs in health and disease, NATURE, VOL 405, 25 MAY 2000, 421-4; Ines Pineda Torra, Giulia Chinetti, Caroline Duval, Jean-Charles Fruchart and Bart Staels: Peroxisome proliferator-activated receptors: from transcriptional control to  
20 clinical practice, Curr Opin Lipidol 12: 2001, 245-254).

Besonders geeignet sind solche Verbindungen zur Behandlung und/oder Prävention von

1. - Störungen des Fettsäurestoffwechsels und Glucoseverwertungsstörungen  
- Störungen, bei denen Insulin Resistenz eine Rolle spielt

25

2. Diabetes mellitus, insbesondere Typ 2 Diabetes einschließlich der Verhinderung der damit verbundenen Folgeerkrankungen.

Besondere Aspekte sind dabei die

- Hyperglykämie,
- 30 - Verbesserung der Insulinresistenz,
- Verbesserung der Glucose-Toleranz,
- Schutz der  $\beta$ -Zellen der Bauchspeicheldrüse

- Verhinderung makro- und mikrovaskulärer Erkrankungen
3. Dyslipidämien und deren Folgen, wie z.B. Atherosklerose, koronare Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankungen etc, insbesondere solche (aber nicht beschränkt auf), die durch einen oder mehrerer folgender Faktoren charakterisiert sind:
- 5 - hohe Plasma-Triglycerid-, hohe postprandiale Plasma-Triglycerid-Konzentrationen
  - niedrige HDL-Cholesterin Konzentration
  - niedrige ApoA Lipoprotein-Konzentrationen
  - 10 - hohe LDL-Cholesterin Konzentrationen
  - kleine dichte LDL-Cholesterin Partikel
  - hohe ApoB Lipoprotein-Konzentrationen
4. Verschiedene andere Zuständen, die mit dem Metabolischen Syndrom assoziiert sein können, sind wie:
- 15 - Adipositas (Fettsucht), einschließlich abdominale Adipositas
  - Thrombosen, Stadien von Hyperkoagulabilität und Thromboseneigung (arteriell und venös)
  - Hoher Blutdruck
  - 20 - Herzinsuffizienz, wie z.B. (aber nicht beschränkt auf) bei Zustand nach Myokardinfarkt, hypertensive Herzerkrankung oder Kardiomyopathie
5. weitere Krankheiten oder Zustände bei welchen zum Beispiel entzündliche Reaktionen oder die Zelldifferenzierung eine Rolle spielt sind:
- 25 - Atherosklerose wie z.B. (aber nicht beschränkt auf) Koronarsklerose einschl. Angina pectoris oder Herzinfarkt, Hirnschlag
  - Vaskuläre Restenose oder Reverschluß
  - Chronisch entzündliche Darmerkrankungen, wie z.B. Morbus Crohn und Colitis ulcerosa
  - 30 - Pankreatitis
  - Andere entzündliche Zustände
  - Retinopathie

- Fettzell-Tumore (adipose cell tumors)
- Fettzell-Karzinome, wie z.B. Liposarkome
- solide Tumoren und Neoplasien, wie z.B. (aber nicht beschränkt auf) Karzinome des Magen-Darm Traktes, der Leber, der Gallenwege und des Pankreas,
- 5    endokrine Tumore, Karzinome der Lunge, der Niere und harnableitenden Organe, des Genitaltraktes, Prostata-Karzinome etc.
- akute und chronische myeloproliferative Erkrankungen und Lymphome
- Angiogenese
- Neurodegenerative Erkrankungen
- 10    - Alzheimersche Krankheit
- Multiple Sklerose
- Morbus Parkinson
- Erythemato-squamöse Dermatosen, wie z.B. Psoriasis (Schuppenflechte)
- Akne vulgaris
- 15    - Andere Hautkrankheiten und dermatologische Zustände, die durch PPAR moduliert werden
- Ekzeme und Neurodermitis
- Dermatitis, wie z.B. seborrhoische Dermatitis oder Lichtdermatitis
- Keratitis und Keratosen, wie z.B. seborrhoische Keratosen, senile Keratosen,
- 20    aktinische Keratose, photo-induzierte Keratosen oder Keratosis follicularis
- Keloide und Keloid-Prophylaxe
- Warzen, einschließlich Kondylomata oder Kondylomata acuminata
- Human papilloma viral (HPV) Infektionen, wie z.B. venerische Papillomata, virale Warzen, wie z.B. Molluscum contagiosum, Leukoplakie
- 25    - Papulöse Dermatosen, wie z.B. Lichen planus
- Hautkrebs, wie z.B. Basalzellkarzinome, Melanome oder kutane T-Zell Lymphome
- Lokalisierte, benigne epidermale Tumore, wie z.B. Keratoderma, epidermale Naevi
- 30    - Frostbeulen
- Hoher Blutdruck
- Syndrom X

- Syndrom der polyzystischen Ovarien (PCOS)
- Asthma
- Osteoarthritis
- Lupus erythematodes (LE) oder entzündliche rheumatische Erkrankungen, wie
- 5 z.B. Rheumatoide Arthritis
- Vaskulitis
- Auszehrung (Kachexie)
- Gicht
- Ischämie/Reperfusionssyndrom
- 10 - Akutes respiratorisches Distress Syndrom (ARDS) („Schocklunge“)

#### **Galenik**

- 15 Die Menge einer Verbindung gemäß Formel I, die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,001 mg bis 100 mg (typischerweise
- 20 von 0,01 mg bis 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 0,1 - 10 mg/kg/Tag. Eine intravenöse Dosis kann z.B. im Bereich von 0,001 mg bis 1,0 mg/kg liegen, die geeigneterweise als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro Kilogramm pro Minute verabreicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke können z.B. von 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10 mg pro Milliliter, enthalten.
- 25 zeldosen können z.B. von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten. Somit können Ampullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 0,05 bis 1000 mg, typischerweise von 0,5 bis 600 mg enthalten.
- 30 Zur Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel I selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muss natürlich verträglich sein, in dem Sinne, dass er mit den anderen



Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten  
5 kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel I. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, dass die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen  
10 gemischt werden.

Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale, rektale, topische, perorale (z.B. sublinguale) und parenterale (z.B. subkutane, intramuskuläre, intradermale oder intravenöse) Verabreichung geeignet sind,  
15 wenngleich die geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel I abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente  
20 Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

Geeignete pharmazeutische Zubereitungen für die orale Verabreichung können in  
25 separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel I enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt,  
30 nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfasst, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allge-

meinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpresst oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepresste Tabletten können durch Tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mitteln in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

- Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel I mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.
- 20 Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die parenterale Verabreichung umfassen vorzugsweise sterile wässrige Zubereitungen einer Verbindung gemäß Formel I, die vorzugsweise isotonisch mit dem Blut des vorgesehenen Empfängers sind. Diese Zubereitungen werden vorzugsweise intravenös verabreicht, wenngleich die Verabreichung auch subkutan, intramuskulär oder intradermal als Injektion erfolgen kann. Diese Zubereitungen können vorzugsweise hergestellt werden, indem die Verbindung mit Wasser gemischt wird und die erhaltene Lösung steril und mit dem Blut isotonisch gemacht wird. Injizierbare erfindungsgemäße Zusammensetzungen enthalten im allgemeinen von 0,1 bis 5 Gew.-% der aktiven Verbindung.
- 30 Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die rektale Verabreichung liegen vorzugsweise als Einzeldosis-Zäpfchen vor. Diese können hergestellt werden, indem man eine Verbindung gemäß Formel I mit einem oder mehreren herkömmlichen festen

Trägern, beispielsweise Kakaobutter, mischt und das entstehende Gemisch in Form bringt.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die topische Anwendung auf der  
5 Haut liegen vorzugsweise als Salbe, Creme, Lotion, Paste, Spray, Aerosol oder Öl vor.  
Als Träger können Vaseline, Lanolin, Polyethylenglycole, Alkohole und Kombinationen  
von zwei oder mehreren dieser Substanzen verwendet werden. Der Wirkstoff ist im  
allgemeinen in einer Konzentration von 0,1 bis 15 Gew.-% der Zusammensetzung  
vorhanden, beispielsweise von 0,5 bis 2%.

10

Auch eine transdermale Verabreichung ist möglich. Geeignete pharmazeutische  
Zusammensetzungen für transdermale Anwendungen können als einzelne Pflaster  
vorliegen, die für einen langzeitigen engen Kontakt mit der Epidermis des Patienten  
geeignet sind. Solche Pflaster enthalten geeigneterweise den Wirkstoff in einer  
15 gegebenenfalls gepufferten wässrigen Lösung, gelöst und/oder dispergiert in einem  
Haftmittel oder dispergiert in einem Polymer. Eine geeignete Wirkstoff-Konzentration  
beträgt ca. 1% bis 35%, vorzugsweise ca. 3% bis 15%. Als eine besondere Möglichkeit  
kann der Wirkstoff, wie beispielsweise in Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986)  
beschrieben, durch Elektrotransport oder Iontophorese freigesetzt werden.

20

Die Verbindungen der Formel I zeichnen sich durch günstige Wirkungen auf  
Stoffwechselstörungen aus. Sie beeinflussen den Fett- und Zuckerstoffwechsel  
positiv, sie senken insbesondere den Triglyceridspiegel und sind zur Prävention und  
Behandlung von Typ II Diabetes und Arteriosklerose sowie deren vielfältigen  
25 Folgeerkrankungen geeignet.

#### **Kombinationen mit anderen Medikamenten**

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können allein oder in Kombination mit einer  
30 oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen verabreicht werden,  
die beispielsweise günstige Wirkungen auf Stoffwechselstörungen oder damit häufig  
assoziierte Erkrankungen haben. Solche Medikamente sind zum Beispiel

1. Blutzuckersenkende Medikamente, Antidiabetika,
2. Wirkstoffe zur Behandlung von Dyslipidemien,
3. Antiatherosklerotische Medikamente,
4. Antiadiposita,
- 5 5. Antiinflammatorische Wirkstoffe
6. Wirkstoffe zur Behandlung von malignen Tumoren
7. Antithrombotische Wirkstoffe
8. Wirkstoffe zur Behandlung von Bluthochdruck
9. Wirkstoffe zur Behandlung von Herzinsuffizienz sowie
- 10 10. Wirkstoffe zur Behandlung und/oder Prävention von Komplikationen, die von Diabetes verursacht werden oder mit Diabetes assoziiert sind.

Sie können mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesondere zur synergistischen Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der

15 Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen.

Beispielhaft seien genannt:

20

#### Antidiabetika

Geeignete Antidiabetika sind z.B. die in der Roten Liste 2001, Kapitel 12 oder USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2003,

25 offenbart. Antidiabetika umfassen alle Insuline und Insulinderivate, wie z.B. Lantus® (siehe [www.lantus.com](http://www.lantus.com)) oder Apidra®, sowie andere schnell wirkende Insuline (siehe US 6,221,633), GLP-1-Rezeptor Modulatoren, wie in WO 01/04146 beschrieben, oder auch wie z.B. diejenigen, die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden. Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise

30 Sulphonylharnstoffe, Biguanide, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiazolidindione, Glukosidase-Inhibitoren, Glukagon-Antagonisten, orale GLP-1-Agonisten, DPP-IV Inhibitoren, Kaliumkanalöffner, wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO

99/03861 offenbart wurden, Insulin-Sensitizer, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind; Modulatoren der Glukoseaufnahme, den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen, die zur Veränderung der Lipidzusammensetzung des Blutes führen, Verbindungen, die zur Veränderung der Lipidzusammensetzung des Blutes führen, Verbindungen, die die Nahrungsmiteinnahme oder Nahrungsmittelaufnahme verringern, PPAR - und PXR-Modulatoren und Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Insulin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Substanzen, die Einfluss haben auf die hepatische Glukoseproduktion verabreicht, wie z.B. Glycogen Phosphorylase Inhibitoren (siehe: WO 01/94300, WO 02/096864, WO 03/084923, WO 03/084922, WO 03/104188)

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid oder Glimepirid verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Wirkstoff verabreicht, der auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkt, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid, Glimepirid oder Repaglinid.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Biguanid, wie z.B. Metformin, verabreicht.

Bei wieder einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Meglitinid, wie z.B. Repaglinid, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Thiazolidindion, wie z.B., Ciglitazon, Pioglitazon, Rosiglitazon oder den in WO 97/41097 von Dr. Reddy's Research Foundation offenbarten Verbindungen, insbesondere 5-[[4-[(3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-2-chinazolinyl)methoxy]-phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem DPPIV Inhibitor, wie z.B. in WO98/19998, WO99/61431, WO99/67278,

WO99/67279, WO01/72290, WO 02/38541, WO03/040174 beschrieben, insbesondere P 93/01 (1-Cyclopentyl-3-methyl-1-oxo-2-pentan ammonium chlorid), P-31/98, LAF237 (1-[2-[3-Hydroxyadamant-1-ylamino]acetyl]pyrrolidin-2-(S)-carbonitril), TS021 ((2S, 4S)-4-Fluoro-1-[[[(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)amino]-acetyl]-pyrrolidin-2-carbonitril monobenzenesulfonat)

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem PPARgamma Agonist, wie z.B. Rosiglitazon, Pioglitazon, verabreicht.

10

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Verbindungen mit inhibitorischer Wirkung auf SGLT-1 und/oder 2, wie z.B. in PCT/EP03/06841, PCT/EP03/13454 und PCT/EP03/13455 direkt oder indirekt offenbart, verabreicht.

15

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem  $\alpha$ -Glukosidase-Inhibitor, wie z.B. Miglitol oder Acarbose, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff und Metformin, einem Sulphonylharnstoff und Acarbose, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulphonylharnstoff, Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.

25

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem HMGCoA-Reduktase Inhibitor wie Lovastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Simvastatin, Ivastatin, Itavastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin verabreicht.

30 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Gallensäureresorptionsinhibitor verabreicht (siehe z.B. US 6,245,744, US 6,221,897, US 6,277,831, EP 0683 773, EP 0683 774).

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie z.B. Cholestyramin, Colesevelam, verabreicht.

5

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. in WO 0250027 beschrieben, oder Ezetimibe, Tiqueside, Pamaqueside verabreicht.

- 10 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem LDL-Rezeptorinduktor (siehe z.B. US 6,342,512) verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen (siehe z.B. Carob/ Caromax®

- 15 (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6)); Caromax ist ein Carob enthaltendes Produkt der Fa. Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt / Main) verabreicht. Die Kombination mit Caromax® kann in einer Zubereitung erfolgen, oder durch getrennte Gabe von
- 20 Verbindungen der Formel I und Caromax®. Caromax® kann dabei auch in Form von Lebensmitteln, wie z.B. in Backwaren oder Müsliriegeln, verabreicht werden.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem PPARalpha Agonist verabreicht.

25

- Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. AZ 242 (Tesaglitazar, (S)-3-(4-[2-(4-Methansulfonyloxyphenyl)ethoxy]phenyl)-2-ethoxypropionsäure), BMS 298585 (N-[(4-Methoxyphenoxy)carbonyl]-N-[[4-[2-(5-
- 30 methyl-2-phenyl-4-oxazolyl)ethoxy]phenyl]methyl]glycin) oder wie in WO 99/62872, WO 99/62871, WO 01/40171, WO 01/40169, WO 96/38428, WO 01/81327, WO 01/21602, WO 03/020269, WO 00/64888 oder WO 00/64876 beschrieben,

verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Fibrat, wie z.B. Fenofibrat, Gemfibrozil, Clofibrat, Bezafibrat,  
5 verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Nicotinsäure bzw. Niacin verabreicht.

10 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, z.B. CP- 529, 414 (Torcetrapib), verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor verabreicht

15

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie z.B. Implitapide, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in  
20 Kombination mit einem Antioxidanz verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein-Lipase Inhibitor, verabreicht.

25 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ATP-Citrat-Lyase Inhibitor verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Squalen Synthetase Inhibitor verabreicht.

30

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein(a) Antagonist verabreicht.



# Antiobesita

- 5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipase Inhibitor, wie z.B. Orlistat, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin. Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

10

- Bei einer weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit CART-Modulatoren (siehe "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A, et al., M.:Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558),
- 15 NPY-Antagonisten z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure {4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid; hydrochlorid (CGP 71683A)), MC4-Agonisten (z.B. 1-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure [2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-amid; (WO 01/91752)), Orexin-Antagonisten (z.B. 1-(2-Methyl-benzoxazol-6-yl)-3-
- 20 [1,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff; hydrochloride (SB-334867-A)), H3-Agonisten (3-Cyclohexyl-1-(4,4-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-propan-1-on Oxalsäuresalz (WO 00/63208)); TNF-Agonisten, CRF-Antagonisten (z.B. [2-Methyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-yl]-dipropyl-amin (WO 00/66585)), CRF BP-Antagonisten (z.B. Urocortin), Urocortin-Agonisten,  $\beta$ 3-Agonisten (z.B. 1-(4-
- 25 Chloro-3-methanesulfonylmethyl-phenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-yloxy)-ethylamino]-ethanol; hydrochloride (WO 01/83451)), MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-A Agonisten (z.B. {2-[4-(4-Chloro-2,5-dimethoxy-phenyl)-5-(2-cyclohexyl-ethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-5,7-dimethyl-indol-1-yl}-acetic acid Trifluoressigsäuresalz (WO 99/15525)); Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B.
- 30 Dexfenfluramine), gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO 00/71549), 5HT-Agonisten z.B. 1-(3-Ethyl-benzofuran-7-yl)-piperazin Oxalsäuresalz (WO 01/09111), Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormon (z.B.

humanes Wachstumshormon), Wachstumshormon freisetzende Verbindungen (6-Benzyloxy-1-(2-diisopropylamino-ethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (WO 01/85695)), TRH-Agonisten (siehe z.B. EP 0 462 884) entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten (siehe z.B. Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881), DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren (z.B. WO 00/40569), PPAR-Modulatoren (z.B. WO 00/78312), RXR-Modulatoren oder TR- $\beta$ -Agonisten verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphetamin, Amphetamin, 15 Mazindol oder Phentermin.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Medikamenten mit Wirkungen auf das Herz-Kreislauf- und das Blutgefäß-System, verabreicht, wie z.B. ACE-Hemmer (z.B. Ramipril), Medikamente, die auf das Angiotensin-Renin-System wirken, Calcium-Antagonisten, Beta-Blocker etc.

20

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit anti-entzündlich wirkenden Medikamenten verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit 25 Medikamenten, die zur Krebstherapie und Krebsprävention eingesetzt werden, verabreicht.

Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und 30 wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.

Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:

#### Bestimmung von EC50-Werten von PPAR-Agonisten im zellulären PPARalpha - 5 Test

##### Prinzip

10 Für die Analyse der Wirkstärke von Substanzen, die an humanes PPARalpha binden und es in agonistischer Weise aktivieren, wird eine stabil transfizierte HEK-Zelllinie (HEK= human embryo kidney) benutzt, die hier als PPARalpha-Reporterzelllinie bezeichnet wird. Sie enthält zwei genetische Elemente, ein Luziferase-Reporterelement (pdeltaM-GAL4-Luc-Zeo) und ein PPARalpha-Fusionsprotein (GR-  
15 GAL4-humanPPARalpha-LBD), welches die Expression des Luziferase-Reporterelementes in Abhängigkeit eines PPARalpha-Liganden vermittelt. Das stabil und konstitutiv exprimierte Fusionsprotein GR-GAL4-humanPPARalpha-LBD bindet im Zellkern der PPARalpha-Reporterzelllinie über den GAL4-Proteinanteil an die GAL4-DNA-Bindungsstelle 5'-oberhalb des Luziferase-Reporterelementes, das im Genom  
20 der Zelllinie integriert ist. Ohne Zugabe eines PPARalpha-Liganden ist die Expression des Luziferase-Reportergens nur gering, sofern im Test fettsäuredepletiertes fötales Kälberserum (cs-FKS) verwendet wird. PPARalpha-Liganden binden und aktivieren das PPARalpha-Fusionsprotein und bewirken darüber die Expression des Luziferasereportergens. Die gebildete Luziferase lässt sich über ein entsprechendes  
25 Substrat mittels Chemilumineszenz nachweisen.

##### Konstruktion der Zelllinie

Die PPARalpha-Reporterzelllinie wurde in 2 Stufen hergestellt: Zuerst wurde das  
30 Luziferase-Reporterelement konstruiert und stabil in HEK-Zellen transfiziert. Dazu wurden fünf Bindungsstellen des Hefe-Transkriptionsfaktors GAL4 (jeweils 5'-CGGAGTACTGTCTCCGAG-3') 5'-oberhalb eines 68 bp langen minimalen MMTV-

Promotors (Genbank-Accession # V01175) einkloniert. Der minimale MMTV-Promotorabschnitt enthält eine CCAAT-Box und ein TATA-Element, um eine effiziente Transkription durch die RNA-Polymerase II zu ermöglichen. Die Klonierung und Sequenzierung des GAL4-MMTV-Konstruktes erfolgte analog wie bei Sambrook J. et al. beschrieben (Molecular cloning, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989).

5 Danach wurde 3'-unterhalb des GAL4-MMTV-Elementes das gesamte Luziferasegen von Photinus pyralis (Genbank-Accession # M15077) einkloniert. Nach der Sequenzierung wurde das aus fünf GAL4-Bindungsstellen, MMTV-Promotor und Luziferasegen bestehende Luziferase-Reporterelement in ein Zeocin-Resistenz

10 vermittelndes Plasmid umklont, um zu dem Plasmid pdeltaM-GAL4-Luc-Zeo zu gelangen. Dieser Vektor wurde nach den Angaben in Ausubel, F.M. et al. (Current protocols in molecular biology, Vol. 1-3, John Wiley & Sons, Inc., 1995) in HEK-Zellen transfiziert. Danach wurde unter Verwendung von zeocinhaltigem Medium (0,5 mg/ml) ein geeigneter stabiler Zellklon selektioniert, der eine möglichst niedrige

15 Basalexpression des Luziferasegens zeigte.

In einem zweiten Schritt wurde das PPARalpha-Fusionsprotein (GR-GAL4-humanPPARalpha-LBD) in den beschriebenen stabilen Zellklon eingebracht. Dazu wurde zunächst die für die N-terminalen 76 Aminosäuren des Glukocorticoid-Rezeptors (Genbank-Accession # P04150) kodierende cDNA mit dem für die

20 Aminosäuren 1-147 des Hefetranskriptionsfaktors GAL4 (Genbank-Accession # P04386) kodierenden cDNA-Abschnitt verknüpft. Am 3'-Ende dieses GR-GAL4-Konstruktes wurde die cDNA der Ligandenbindungsdomäne des humanen PPARalpha-Rezeptors einkloniert (Aminosäuren S167-Y468; Genbank-Accession # S74349). Das so hergestellte Fusionskonstrukt (GR-GAL4-humanPPARalpha-LBD)

25 wurde in das Plasmid pcDNA3 (Firma Invitrogen) umklont, um darin eine konstitutive Expression durch den Cytomegalovirus-Promotor zu ermöglichen. Dieses Plasmid wurde mit einer Restriktionsendonuklease linearisiert und stabil in den bereits beschriebenen, das Luziferase-Reporterelement enthaltenden Zellklon transfiziert. Durch Selektion mit Zeocin (0,5 mg/ml) und G418 (0,5 mg/ml) wurde die fertige

30 PPARalpha-Reporterzelllinie isoliert, die ein Luziferase-Reporterelement enthält und konstitutiv das PPARalpha-Fusionsprotein (GR-GAL4-humanPPARalpha-LBD) exprimiert.

### Durchführung des Tests

Die Aktivität von PPARalpha-Agonisten wird in einem 3-Tagestest bestimmt, der  
5 nachfolgend beschrieben ist:

#### Tag 1

Die PPARalpha-Reporterzelllinie wird bis zu einer 80 %-igen Konfluenz in DMEM-Medium (# 41965-039, Invitrogen) kultiviert, das mit folgenden Zusätzen versetzt ist:  
10 10% cs-FKS (fötales Kälberserum; #SH-30068.03, Hyclone), 0,5 mg/ml Zeocin (#R250-01, Invitrogen), 0,5 mg/ml G418 (#10131-027, Invitrogen), 1% Penicillin-Streptomycin-Lösung (#15140-122, Invitrogen) und 2 mM L-Glutamin (#25030-024, Invitrogen). Die Kultivierung erfolgt in Standard-Zellkulturflaschen (# 353112, Becton Dickinson) in einem Zellkulturbrutschrank bei 37°C in Anwesenheit von 5% CO<sub>2</sub>. Die  
15 zu 80% konfluenten Zellen werden einmal mit 15 ml PBS gewaschen (#14190-094, Invitrogen), mit 3 ml Trypsinlösung (#25300-054, Invitrogen) für 2 min bei 37°C behandelt, in 5 ml des beschriebenen DMEM-Mediums aufgenommen und in einem Zellzählgerät gezählt. Nach der Verdünnung auf 500.000 Zellen/ml werden jeweils  
35.000 Zellen pro well einer 96 well-Mikrotiterplatte mit klarem Plastikboden (#3610,  
20 Corning Costar) ausgesät. Die Platten werden für 24 h in einem Zellkulturbrutschrank bei 37°C und 5% CO<sub>2</sub> inkubiert.

#### Tag 2

Zu testende PPARalpha-Agonisten werden in einer Konzentration von 10 mM in  
25 DMSO gelöst. Diese Stocklösung wird in DMEM-Medium (#41965-039, Invitrogen) verdünnt, das mit 5 % cs-FKS (#SH-30068.03, Hyclone), 2 mM L-Glutamin (#25030-024, Invitrogen) und den bereits beschriebenen Antibiotika (Zeocin, G418, Penicillin und Streptomycin) versetzt ist.  
Testsubstanzen werden in 11 verschiedenen Konzentrationen im Bereich von 10 µM  
30 bis 100 pM getestet. Potentere Verbindungen werden in Konzentrationsbereichen von 1 µM bis 10 pM oder zwischen 100 nM und 1 pM geprüft.

Das Medium der an Tag 1 ausgesäten PPARalpha-Reporterzelllinie wird vollständig abgesaugt und die in Medium verdünnten Testsubstanzen sofort zu den Zellen zugegeben. Die Verdünnung und Zugabe der Substanzen erfolgt mit einem Roboter (Beckman FX). Das Endvolumen der in Medium verdünnten Testsubstanzen beträgt 5 100 µl pro well einer 96 well-Mikrotiterplatte. Die DMSO-Konzentration in dem Test beträgt unter 0.1 % v/v, um zelltoxische Effekte des Lösungsmittels zu vermeiden. Jede Platte wurde mit einem Standard PPARalpha-Agonisten belegt, der ebenfalls in 11 verschiedenen Konzentrationen verdünnt wird, um die Funktionsfähigkeit des Tests in jeder Einzelplatte nachzuweisen. Die Testplatten werden für 24 h in einem 10 Brutschrank bei 37 °C und 5 % CO<sub>2</sub> inkubiert.

#### Tag 3

Die mit den Testsubstanzen behandelten PPARalpha-Reporterzellen werden aus dem Brutschrank entnommen und das Medium abgesaugt. Zur Lyse der Zellen werden 50 15 µl Bright Glo Reagents (Firma Promega) pro well einer 96-well Mikrotiterplatte zupipettiert. Nach einer 10 minütigen Inkubation im Dunkeln bei Raumtemperatur werden die Mikrotiterplatten im Lumineszenzmeßgerät (Trilux der Firma Wallac) gemessen. Die Messzeit pro well einer Mikrotiterplatte beträgt 1 sec.

#### 20 Auswertung

Die Rohdaten des Lumineszenzmeßgerätes werden in ein Microsoft Excel-File transferiert. Dosis-Wirkungskurven und EC50-Werte von PPAR-Agonisten werden mit dem Program XL.Fit nach Vorgabe des Herstellers (Firma IDBS) berechnet.

25

Die PPARalpha-EC50-Werte für die Verbindungen der Beispiele 1 bis 31 liegen in diesem Assay im Bereich von 0,1nM bis >10 µM.

Die Ergebnisse für die Aktivität einiger erfindungsgemäßer Verbindungen der Formel I 30 sind in der folgenden Tabelle I angegeben:

Tabelle I

Beispiel Nr.	EC50 PPARalpha [nM]
II	331
VII	469
XI	361
XIV	106
XV	519
XXIII	222
XXVI	24

Aus der Tabelle I ist ersichtlich, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I den PPARalpha-Rezeptor aktivieren und damit zum Beispiel analog zu klinisch verwendeten Fibraten im Organismus eine Triglyceridsenkung bewirken (siehe z.B. J.-Ch. Fruchard et al.: PPARs, Metabolic Disease and Atherosclerosis, Pharmacological Research, Vol. 44, No. 5, 345-52, 2001; S. Kersten et al.: Roles of PPARs in health and disease, NATURE, VOL 405, 25 MAY 2000, 421-4; I. Pineda et al.: Peroxisome proliferator-activated receptors: from transcriptional control to clinical practice, Curr Opin Lipidol 12: 2001, 245-254).

#### Bestimmung von EC50-Werten von PPAR-Agonisten im zellulären PPARgamma - Test

15

##### Prinzip

Zur Bestimmung der zellulären PPARgamma Aktivität von PPAR-Agonisten wird ein transientes Transfektionssystem eingesetzt. Es basiert auf der Verwendung eines Luziferase-Reporterplasmides (pGL3basic-5xGAL4-TK) und eines PPARgamma-Expressionsplasmides (pcDNA3-GAL4-humanPPARGgammaLBD). Beide Plasmide werden vorübergehend (= transient) in humane embryonale Nierenzellen (HEK-Zellen) transfiziert. In diesen Zellen wird dann das Fusionsprotein GAL4-

20

humanPPARGgammaLBD exprimiert, das an die GAL4-Bindungsstellen des Reporterplasmides bindet. In Anwesenheit eines PPARGgamma-aktiven Liganden wird durch das aktivierte Fusionsprotein GAL4-humanPPARGgammaLBD die Expression des Luziferase-Reportergens induziert, was sich nach Zugabe eines Luziferasesubstrates in Form eines Chemilumineszenzsignals nachweisen lässt. Im Unterschied zur stabil transfizierten PPARalpha-Reporterzelllinie werden beim zellulären PPARGgamma-Test die beiden Komponenten (Luziferase-Reporterplasmid und PPARGgamma-Expressionsplasmid) transient in HEK-Zellen transfiziert, weil die stabile und permanente Expression des PPARGgamma-Fusionsproteins zelltoxisch ist.

10

#### Konstruktion der Plasmide

Das Luziferase-Reporterplasmid pGL3basic-5xGAL4-TK basiert auf dem Vektor pGL3basic der Firma Promega. Zur Herstellung des Reporterplasmides wurden fünf Bindungsstellen des Hefe-Transkriptionsfaktors GAL4 (jede Bindungsstelle mit der Sequenz 5'-CTCGGAGGACAGTACTCCG-3'), 5'-oberhalb zusammen mit einem 160 bp langen Thymidinkinase-Promotorabschnitt (Genbank-Accession # AF027128) in pGL3basic einkloniert. 3'-unterhalb des Thymidinkinasepromotors liegt das gesamte Luziferasegen von Photinus pyralis (Genbank-Accession # M15077), welches bereits Bestandteil des verwendeten Plasmides pGL3basic ist. Die Klonierung und Sequenzierung des Reporterplasmides pGL3basic-5xGAL4-TK erfolgte analog wie bei Sambrook J. et. al. beschrieben (Molecular cloning, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989).

Zur Herstellung des PPARGgamma-Expressionsplasmides pcDNA3-GAL4-humanPPARGgammaLBD wurde in das Plasmid pcDNA3 (Firma Invitrogen) 3'-unterhalb des Cytomegalovirus-Promotors zunächst die für die Aminosäuren 1-147 des Hefetranskriptionsfaktors GAL4 (Genbank-Accession # P04386) kodierende cDNA einkloniert. 3'-unterhalb der GAL4-DNA-Bindungsdomäne wurde anschließend die cDNA der Ligandenbindungsdomäne (LBD) des humanen PPARGgamma-Rezeptors kloniert (Aminosäuren I152-Y475; Accession # g1480099). Klonierung und Sequenzierung des PPARGgamma-Expressionsplasmides pcDNA3-GAL4-

30



humanPPARgammaLBD erfolgen wiederum analog wie bei Sambrook J. et. al. beschrieben (Molecular cloning, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989). Neben dem Luziferase-Reporterplasmid pGL3basic-5xGAL4-TK und dem PPARgamma-Expressionsplasmid pcDNA3-GAL4-humanPPARgammaLBD werden für den zellulären PPARgamma-Test noch das Referenzplasmid pRL-CMV (Firma Promega), sowie das Plasmid pBluescript-SK(+) der Firma Stratagene verwendet. Alle vier Plasmide wurden vor der Transfektion in HEK-Zellen mit einem Plasmidpräparationskit der Firma Qiagen präpariert, der eine möglichst endotoxinfreie Plasmidqualität gewährleistet.

10

#### Durchführung des Tests

Die Aktivität von PPARgamma-Agonisten wird in einem 4-Tagestest bestimmt, der nachfolgend beschrieben ist. Vor der Transfektion werden HEK-Zellen in DMEM-Medium (# 41965-039, Invitrogen) kultiviert, das mit folgenden Zusätzen versetzt ist: 10% FKS (#16000-044, Invitrogen), 1% Penicillin-Streptomycin-Lösung (#15140-122, Invitrogen) und 2 mM L-Glutamin (#25030-024, Invitrogen).

#### Tag 1

20 Zunächst wird Lösung A hergestellt, ein Transfektionsgemisch, das neben DMEM-Medium alle vier bereits beschriebenen Plasmide enthält. Für einen Test werden pro 96-well Mikrotiterplatte folgende Mengen zum Ansetzen von 3 ml Lösung A verwendet: 2622 µl antibiotika- und serumfreies DMEM-Medium (# 41965-039, Invitrogen), 100 µl Referenzplasmid pRL-CMV (1 ng/µl), 100 µl Luziferase-Reporterplasmid pGL3basic-5xGAL4-TK (10 ng/µl), 100 µl PPARgamma-Expressionsplasmid pcDNA3-GAL4-humanPPARgammaLBD (100 ng/µl) und 78 µl Plasmid pBluescript-SK(+) (500 ng/µl). Danach werden pro 96-well Mikrotiterplatte 2 ml Lösung B durch Mischen von 1,9 ml DMEM-Medium (# 41965-039, Invitrogen) mit 100 µl PolyFect-Transfektionsreagens (Firma Qiagen) hergestellt. Anschließend werden 3 ml Lösung A mit 2 ml Lösung B zu 30 5 ml Lösung C versetzt, durch mehrfaches Pipettieren gründlich gemischt und für 10 min bei Raumtemperatur inkubiert.

80% konfluente HEK-Zellen aus einer 175 cm<sup>2</sup> großen Zellkulturflasche werden einmal mit 15 ml PBS gewaschen (#14190-094, Invitrogen) und mit 3 ml Trypsinlösung (#25300-054, Invitrogen) für 2 min bei 37°C behandelt. Danach werden die Zellen in 15 ml DMEM-Medium (# 41965-039, Invitrogen) aufgenommen, welches mit 10% FKS 5 (# 16000-044, Invitrogen), 1% Penicillin-Streptomycin-Lösung (#15140-122, Invitrogen) und 2 mM L-Glutamin (#25030-024, Invitrogen) versetzt ist. Nach dem Zählen der Zellsuspension im Zellzählgerät wird die Suspension auf 250.000 Zellen/ml verdünnt. Für 1 Mikrotiterplatte werden 15 ml dieser Zellsuspension mit 5 ml der Lösung C vermengt. Pro well einer 96 well-Mikrotiterplatte mit klarem Plastikboden (#3610, 20 Coming Costar) werden 200 µl der Suspension ausgesät. Die Platten werden für 24 h in einem Zellkulturbrutschrank bei 37°C und 5 % CO<sub>2</sub> inkubiert.

#### Tag 2

Zu testende PPAR-Agonisten werden in einer Konzentration von 10 mM in DMSO 15 gelöst. Diese Stocklösung wird in DMEM-Medium (# 41965-039, Invitrogen) verdünnt, welches mit 2 % Ultrosor (#12039-012, Biosepra), 1 % Penicillin-Streptomycin-Lösung (#15140-122, Invitrogen) und 2 mM L-Glutamin (#25030-024, Invitrogen) versetzt ist. Testsubstanzen werden in insgesamt 11 verschiedenen Konzentrationen im Bereich von 10 µM bis 100 pM getestet. Potentere Verbindungen werden in 20 Konzentrationsbereichen von 1 µM bis 10 pM geprüft.

Das Medium der an Tag 1 transfizierten und ausgesäten HEK-Zellen wird vollständig abgesaugt und die in Medium verdünnten Testsubstanzen sofort zu den Zellen zugegeben. Die Verdünnung und Zugabe der Substanzen erfolgt mit einem Roboter (Beckman FX). Das Endvolumen der in Medium verdünnten Testsubstanzen beträgt 25 100 µl pro well einer 96 well-Mikrotiterplatte. Jede Platte wird mit einem Standard PPARgamma-Agonisten belegt, der ebenfalls in 11 verschiedenen Konzentrationen verdünnt wird, um die Funktionsfähigkeit des Tests in jeder Einzelplatte nachzuweisen. Die Testplatten werden für 48 h in einem Brutschrank bei 37 °C und 5 % CO<sub>2</sub> inkubiert.

#### 30 Tag 4

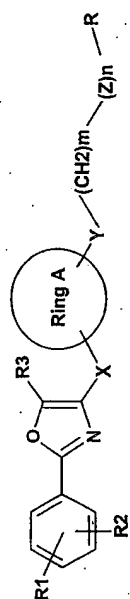
Nach dem Absaugen des Mediums werden gemäß den Angaben des Herstellers pro well je 50 µl Dual-Glo™ Reagents (Dual-Glo™ Luciferase Assay System; Firma

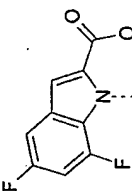
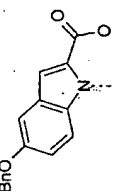
Promega) zugegeben, um die Zellen zu lysieren und das Substrat für die in den Zellen gebildete Firefly-Luziferase (*Photinus pyralis*) zur Verfügung zu stellen. Nach einer 10 minütigen Inkubation im Dunkeln bei Raumtemperatur wird die Firefly-Luziferase-vermittelte Chemilumineszenz im Messgerät gemessen (1 sec. Meßzeit/well; Trilux der  
5 Firma Wallac). Danach wird pro well je 50 µl des Dual-Glo™ Stop & Glo Reagens (Dual-Glo™ Luciferase Assay System; Firma Promega) zugegeben, um die Aktivität der Firefly-Luziferase abzustoppen und das Substrat für die vom Referenzplasmid pRL-CMV aus exprimierten Renilla-Luciferase zur Verfügung zu stellen. Nach einer weiteren 10 minütigen Inkubation im Dunkeln bei Raumtemperatur wird erneut für 1  
10 sec/well die durch die Renilla-Luziferase vermittelte Chemilumineszenz im Messgerät gemessen.

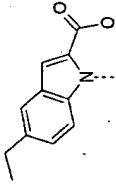
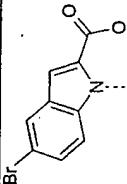
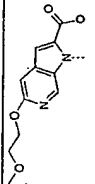
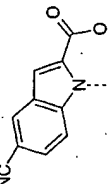
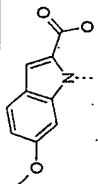
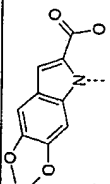
#### Auswertung

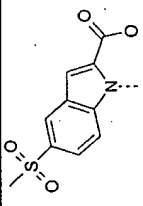
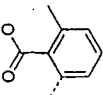
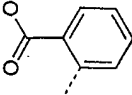
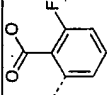
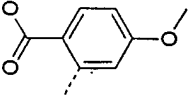
- 15 Die Rohdaten des Lumineszenzmeßgerätes werden in ein Microsoft Excel-File transferiert. Für jeden Meßpunkt, der sich von einem well der Mikrotiterplatte ableitet, wird der Quotient Firefly/Renilla-Luciferaseaktivität bestimmt. Aus den Quotienten werden die Dosis-Wirkungskurven und EC50-Werte von PPAR-Agonisten mit dem Program XL.Fit nach Vorgabe des Herstellers (Firma IDBS) berechnet.
- 20 Mit den in dieser Anmeldung beschriebenen PPAR-Agonisten wurden PPARGamma-EC50-Werte im Bereich von 6nM bis >10 µM gemessen.

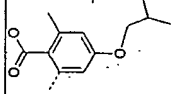
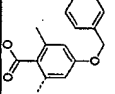
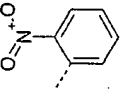
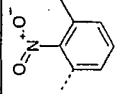
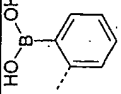
Die nachstehend aufgeführten Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne  
25 diese jedoch einzuschränken.

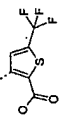
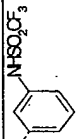
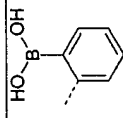
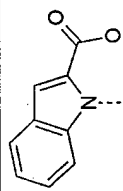
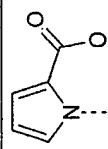
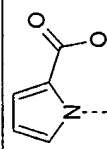


	R1	R2	R3	X	Y	Ring A	m	n	Z	R
I	3-Me	H	Me	CH <sub>2</sub> O	O	1,3-Cy	3	0	-	5-Tetrazol
II	3-Me	H	Me	CH <sub>2</sub> O	O	1,3-Cy	3	0	-	NH-SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
III	3-Me	H	Me	CH <sub>2</sub> O	O	1,3-Cy	2	0	-	5-Tetrazol
IV	3-Me	H	Me	CH <sub>2</sub> O	O	1,3-Cy	2	0	-	NH-SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
V	3-Me	H	Me	CH <sub>2</sub> O	O	1,3-Cy	2	0	-	
VI	3-Me	H	Me	CH <sub>2</sub> O	O	1,3-Cy	2	0	-	

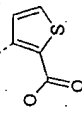
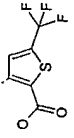
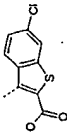
	R1	R2	R3	X	Y	Ring A	m	n	Z	R
VII	3-Me	H	Me	CH <sub>2</sub> O	O	1,3-Cy	2	0	-	
VIII	3-Me	H	Me	CH <sub>2</sub> O	O	1,3-Cy	2	0	-	
IX	3-Me	H	Me	CH <sub>2</sub> O	O	1,3-Cy	2	0	-	
X	3-Me	H	Me	CH <sub>2</sub> O	O	1,3-Cy	2	0	-	
XI	3-Me	H	Me	CH <sub>2</sub> O	O	1,3-Cy	2	0	-	
XII	3-Me	H	Me	CH <sub>2</sub> O	O	1,3-Cy	2	0	-	

	R1	R2	R3	X	Y	Ring A	m	n	Z	R
XIII	3-Me	H	Me	CH <sub>2</sub> O	O	1,3-Cy	2	0	-	
XIV	3-Me	H	Me	CH <sub>2</sub> O	O	1,3-Cy	2	1	O	
XV	3-Me	H	Me	CH <sub>2</sub> O	O	1,3-Cy	2	1	O	
XVI	3-Me	H	Me	CH <sub>2</sub> O	O	1,3-Cy	2	1	O	
XVII	3-Me	H	Me	CH <sub>2</sub> O	O	1,3-Cy	2	1	O	

	R1	R2	R3	X	Y	Ring A	m	n	Z	R
XVIII	3-Me	H	Me	CH2O	O	1,3-Cy	2	1	O	
XIX	3-Me	H	Me	CH2O	O	1,3-Cy	2	1	O	
XX	3-Me	H	Me	CH2O	O	1,3-Cy	2	1	O	
XXI	3-Me	H	Me	CH2O	O	1,3-Cy	2	1	O	
XXII	3-Me	H	Me	CH2O	O	1,3-Cy	2	1	O	

	R1	R2	R3	X	Y	Ring A	m	n	Z	R
XXIII	3-Me	H	Me	CH <sub>2</sub> O	O	1,3-Cy	2	1	O	
XXIV	3-Me	H	Me	CH <sub>2</sub> O	O	1,3-Cy	1	0	-	
XXV	3-Me	H	Me	CH <sub>2</sub> O	O	1,3-Cy	1	0	-	
XXVI	4-Me	H	Me	CH <sub>2</sub> O	-	1,3-Cy	1	0	-	
XXVII	4-Me	H	Me	CH <sub>2</sub> O	-	1,3-Cy	1	0	-	
XXVIII	3-Ome	H	Me	CH <sub>2</sub> O	-	1,3-Cy	1	0	-	



	R1	R2	R3	X	Y	Ring A	m.	n.	Z	R
XXIX	4-Me	H	Me	CH <sub>2</sub> O	-	1,3-Cy	1	1	O	
XXX	4-Me	H	Me	CH <sub>2</sub> O	-	1,3-Cy	1	1	O	
XXXI	4-Me	H	Me	CH <sub>2</sub> O	-	1,3-Cy	1	1	O	

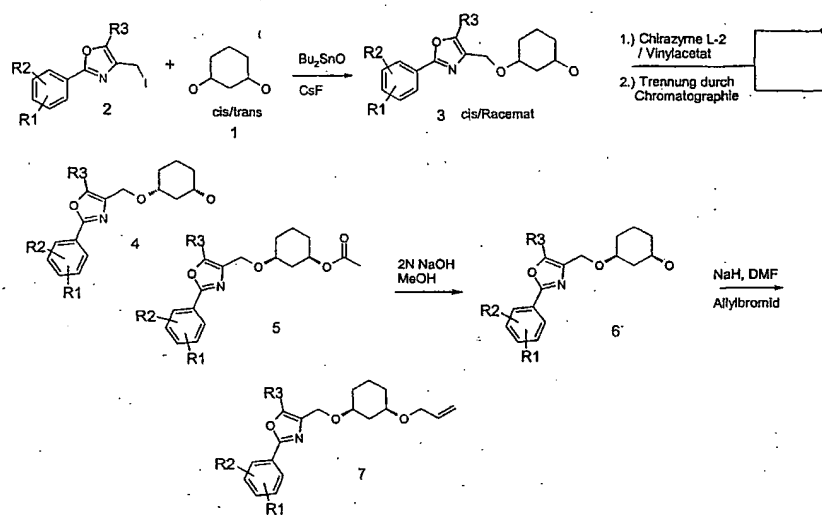
Ring A: 1,3 Cy = cis Cyclohexan-1,3-diyl mit der Stereochemie nach Cahn-Ingold-Prelog, wie sie in den Beispielen angegeben ist.

R: ---- gibt die Verknüpfung an.

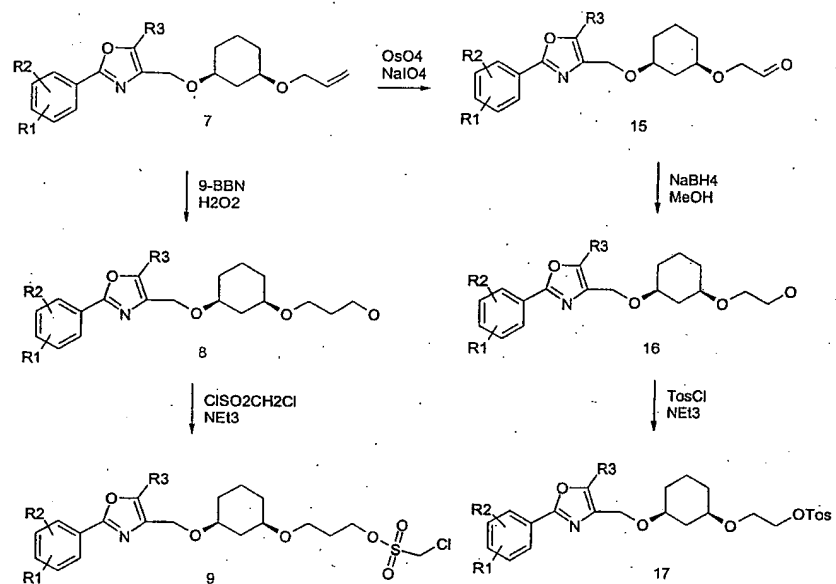
Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können entsprechend den folgenden Reaktionsschemata erhalten werden:

Syntheschema I: Darstellung der zentralen Intermediate 6 und 7

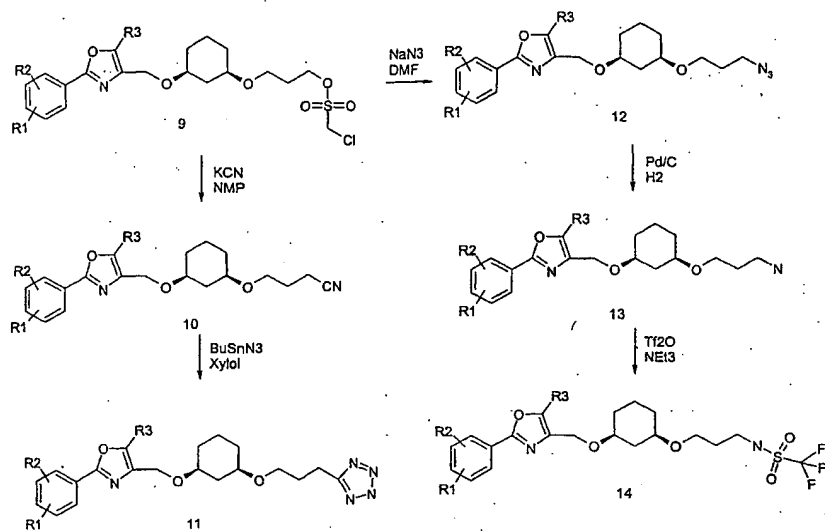
5.



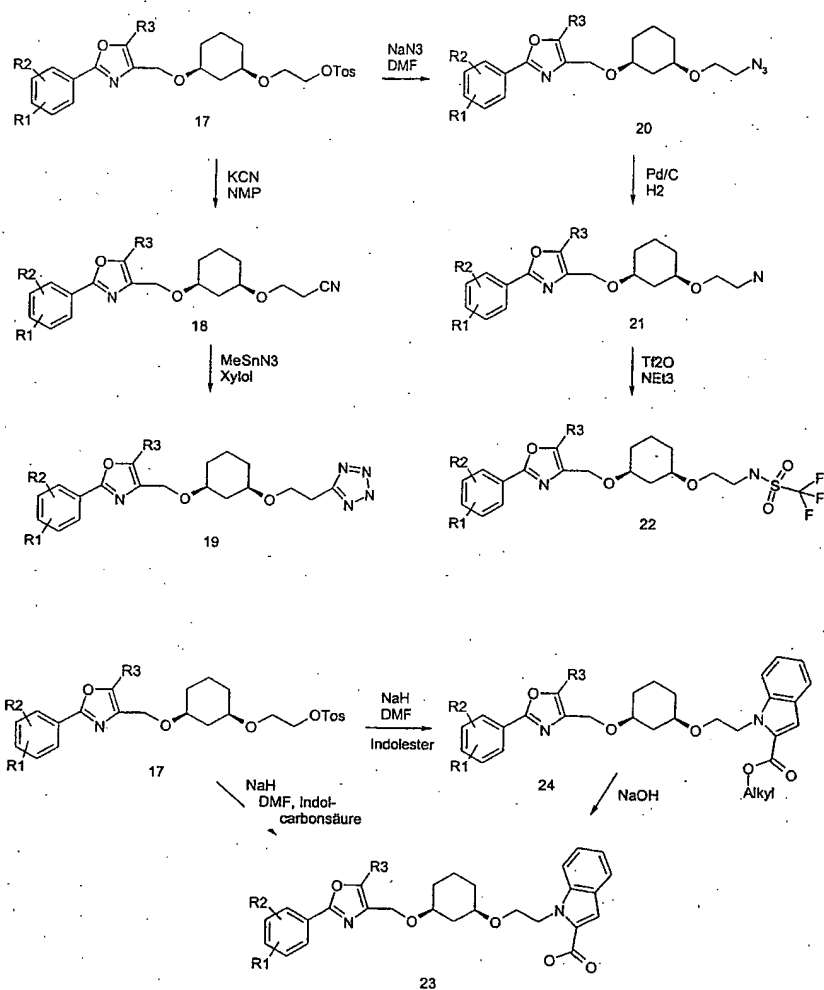
## Syntheschema II: Funktionalisierung der Allylgruppe in 7



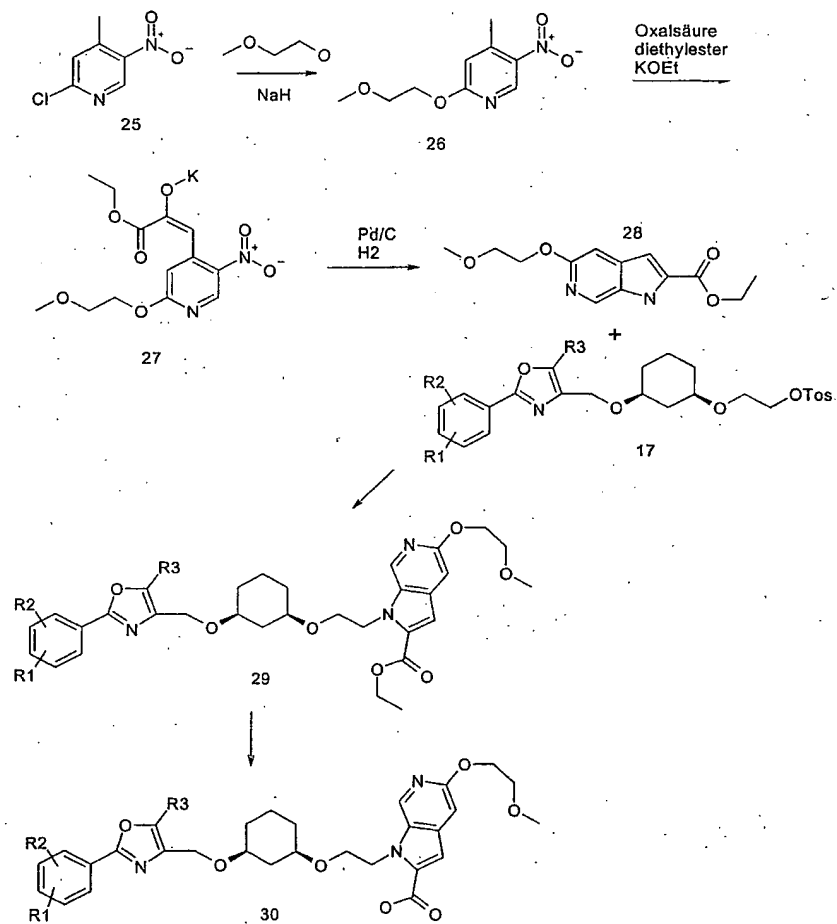
42



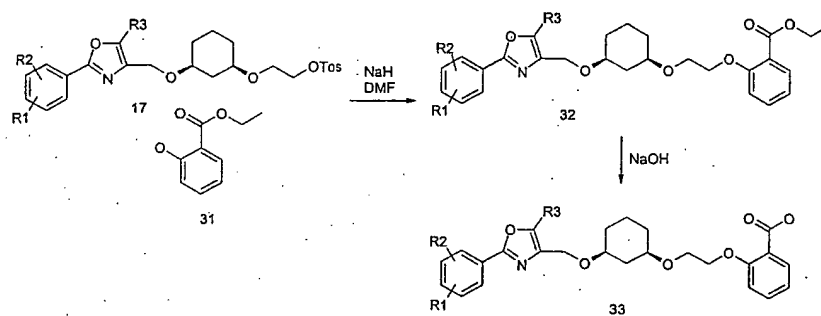
43



44

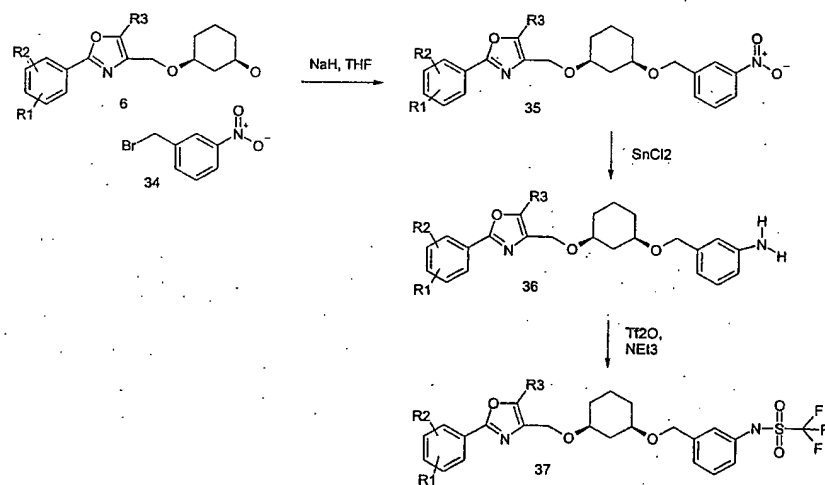


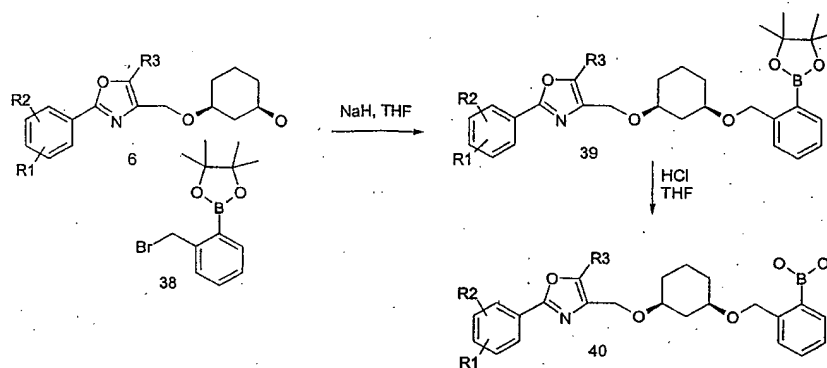
45



## Syntheschema III: Umsetzung von 6 mit funktionalisierten Benzylbromiden

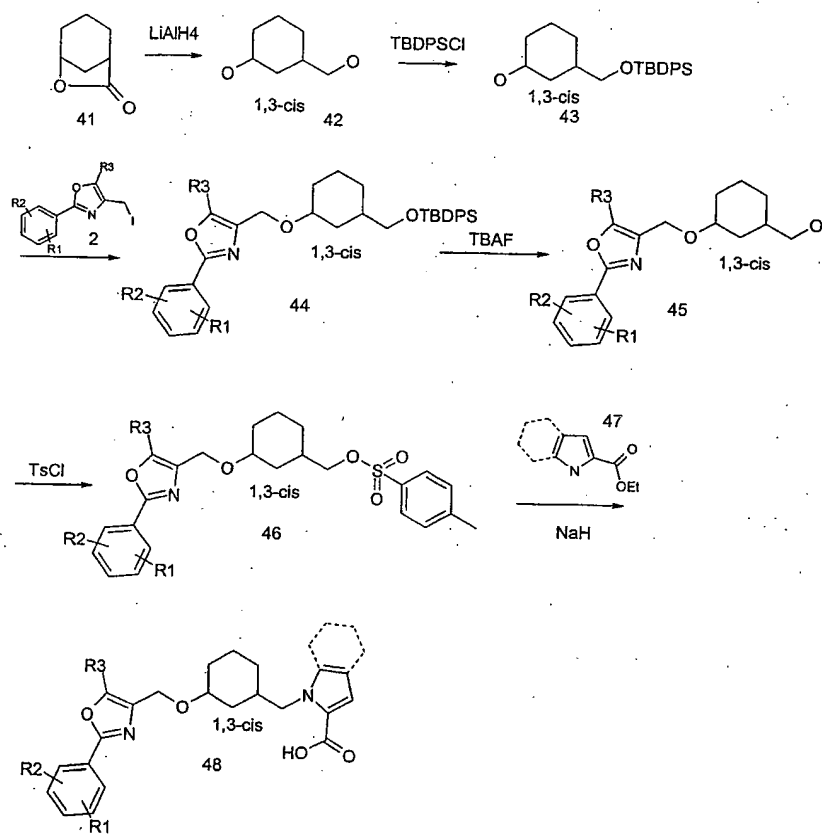
5



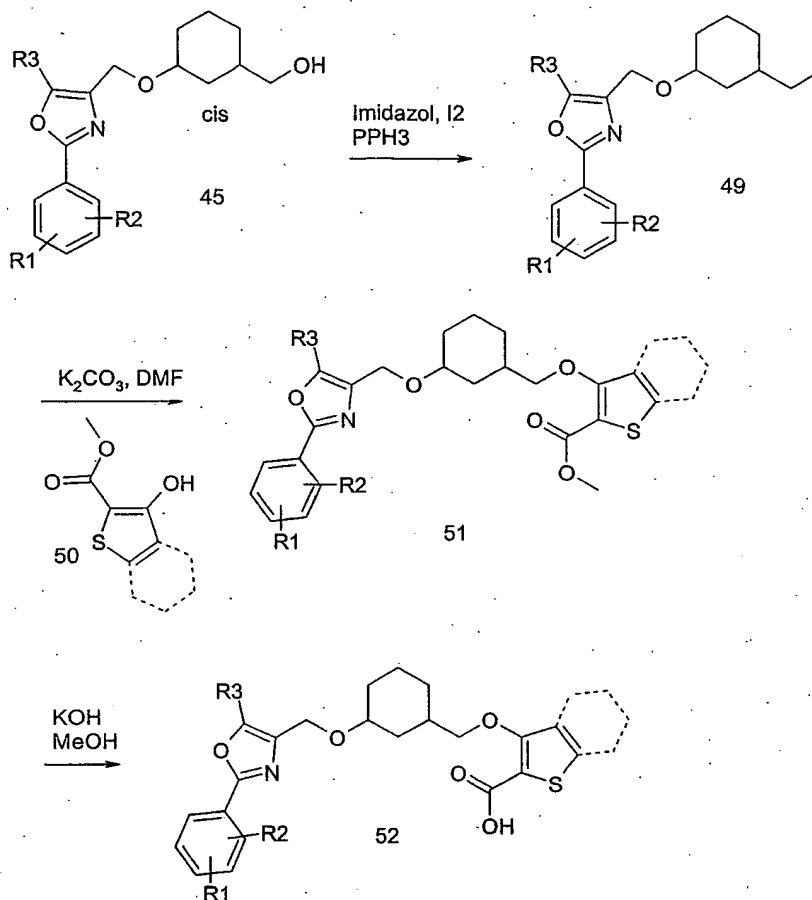




## Syntheseschema IV:



48



Dabei wird die Komponente 1 zunächst mit Dibutylzinnoxid in Toluol mehrere Stunden am Wasserabscheider erhitzt und dann unter Zusatz von Dimethylformamid, Cäsiumfluorid und Iodid 2 durch mehrstündiges Rühren bei Raumtemp. zu 5 Verbindungen der allg. Struktur 3 umgesetzt, worin R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, die oben beschriebenen Bedeutungen haben.

Die Verbindung der allgemeinen Formel 3 unter Verwendung von Chirazym L2 und Vinylacetat umgesetzt, dabei entstehen die Verbindungen 4 und 5, von denen 5, nach

Trennung, mit Alkalihydroxyden zu Verbindungen der allg. Struktur 6 umgesetzt wird, worin R1, R2, R3, die oben beschriebenen Bedeutungen haben.

Die Verbindung der allgemeinen Formel 6 wird unter Verwendung von starken Basen, z. B. Natriumhydrid in einem aprotischen Lösungsmittel deprotoniert, und mit ungesättigten Bromiden, z. B. Allylbromid, zu Verbindungen der allg. Struktur 7 umgesetzt, worin R1, R2, R3, die oben beschriebenen Bedeutungen haben.

Die Verbindung der allgemeinen Formel 7 wird unter Verwendung von Hydroborierungsreagenzien, wie z. B. 9-BBN, und nachfolgender Behandlung mit alkalischem Wasserstoffperoxid zu Verbindungen der allg. Struktur 8 umgesetzt, die mit Sulfonsäurechloriden, z. B. Chlormethylsulfonylchlorid, zu Verbindungen der allg. Struktur 9 umgesetzt wird, worin R1, R2, R3, die oben beschriebenen Bedeutungen haben.

15

Alternativ kann die Verbindung der allgemeinen Formel 7 unter Verwendung von Osmiumtetroxid und Natriumperodat zu dem Aldehyd der allg. Struktur 15 umgesetzt werden, der mit komplexen Hydriden, z. B. Natriumborhydrid, zu Verbindungen der allg. Struktur 16 umgesetzt wird. Die weitere Umsetzung von Verbindung der allgemeinen Formel 16 mit Sulfonsäurechloriden, z. B. Toluolsulfonsäurechlorid, ergibt Verbindungen der allg. Struktur 17, worin R1, R2, R3, die oben beschriebenen Bedeutungen haben.

Die Verbindung der allgemeinen Formel 9 wird unter Verwendung von Natriumcyanid in aprotischen Lösungsmitteln, wie z. B. NMP, zu Verbindungen der allg. Struktur 10 umgesetzt, die mit einem Metallazid, z. B. Tributylzinnazid, zu Verbindungen der allg. Struktur 11 umgesetzt wird, worin R1, R2, R3, die oben beschriebenen Bedeutungen haben.

Alternativ kann die Verbindung der allgemeinen Formel 9 unter Verwendung von Natriumazid in aprotischen Lösungsmitteln, wie z. B. NMP, zu Verbindungen der allg. Struktur 12 umgesetzt werden, die durch katalytische Hydrierung, z. B. mit Palladium

30

auf Kohle, zu den Verbindungen der allg. Struktur 13 umgesetzt werden. Die weitere Umsetzung von Verbindung der allgemeinen Formel 13 mit Sulfonsäurechloriden, z. B. Trifluormethansulfonsäureanhydrid, ergibt Verbindungen der allg. Struktur 14, worin R1, R2, R3, die oben beschriebenen Bedeutungen haben.

5

Die Verbindung der allgemeinen Formel 17 wird unter Verwendung von Natriumcyanid in aprotischen Lösungsmitteln, wie z. B. NMP, zu Verbindungen der allg. Struktur 18 umgesetzt, die mit einem Metallazid, z. B. Tributylzinnazid, zu Verbindungen der allg. Struktur 19 umgesetzt wird, worin R1, R2, R3, die oben beschriebenen Bedeutungen

10 haben.

Alternativ kann die Verbindung der allgemeinen Formel 17 unter Verwendung von Natriumazid in aprotischen Lösungsmitteln, wie z. B. NMP, zu Verbindungen der allg. Struktur 20 umgesetzt werden, die durch katalytische Hydrierung, z. B. mit Palladium

15 auf Kohle, zu den Verbindungen der allg. Struktur 21 umgesetzt werden. Die weitere Umsetzung von Verbindung der allgemeinen Formel 21 mit Sulfonsäurechloriden, z. B. Trifluormethansulfonsäureanhydrid, ergibt Verbindungen der allg. Struktur 22, worin R1, R2, R3, die oben beschriebenen Bedeutungen haben.

20 Stickstoffhaltige aromatische Heterocyclen z. B. Pyrrol, Indol, Azaindol, werden durch Behandlung mit starken Basen, z. B. Natriumhydrid, in polar aprotischen Lösungsmitteln, wie z. B. DMF, in die entsprechenden Natriumsalze überführt und mit einer Verbindung der allgemeinen Formel 17 zu Verbindungen der allg. Struktur 23 und 24 umgesetzt. Die Verbindung der allgemeinen Formel 24 wird unter Verwendung

25 von Alkalihydroxiden zu Verbindungen der allg. Struktur 23 umgesetzt, worin R1, R2, R3, die oben beschriebenen Bedeutungen haben.

Azaindol-2-carbonsäureester des Typs 28 werden hergestellt durch nukleophile

30 aromatische Substitution an 2-Chlor-Nitropyridinen (25) mit Alkoholaten und nachfolgender Kondensation mit Oxalsäureestern. Durch reduktive Zyklisierung unter Wasserstoff-Atmosphäre erhält man Azaindol-2-carbonsäureester des Typs 28, die wie

oben beschrieben mit einer Verbindung der allgemeinen Formel 17 zu Verbindungen der allg. Struktur 29 umgesetzt werden können. Nach Verseifung des Esters, die zu Verbindungen der allg. Struktur 22 ähnlichen Verbindungen der allg. Struktur 30.

- 5 Mit einer Hydroxygruppe substituierte Benzoesäureester der allgemeinen Formel 31 und heterocyclische Carbonsäureester, z. B. Thiophen und Furan, werden durch Behandlung mit starken Basen, z. B. Natriumhydrid, in polar aprotischen Lösungsmitteln, wie z. B. DMF, in die entsprechenden Natriumsalze überführt und mit einer Verbindung der allgemeinen Formel 17 zu Verbindungen der allg. Struktur 32  
10 umgesetzt. Die Verbindung der allgemeinen Formel 32 wird unter Verwendung von Alkalihydroxiden zu Verbindungen der allg. Struktur 33 umgesetzt, worin R1, R2, R3, die oben beschriebenen Bedeutungen haben.

- Die Verbindung der allgemeinen Formel 6 wird unter Verwendung von starken Basen, z. B. Natriumhydrid in einem aprotischen Lösungsmittel deprotoniert, und mit  
15 Benzylbromiden der allgemeinen Formel 34 zu Verbindungen der allg. Struktur 35 umgesetzt. Die Verbindung der allgemeinen Formel 35 wird unter Verwendung eines Reduktionsmittels, z. B. Zinn(II)chlorid, in einem aprotischen Lösungsmittel zu Verbindungen der allgemeinen Formel 36 umgesetzt, die mit Trifluormethan-  
20 sulfonsäureanhydrid in die Sulfonamide der allgemeinen Formel 37, worin R1, R2, R3, die oben beschriebenen Bedeutungen haben.

- Die Verbindung der allgemeinen Formel 6 wird unter Verwendung von starken Basen, z. B. Natriumhydrid in einem aprotischen Lösungsmittel deprotoniert, und mit  
25 Benzylbromiden der allgemeinen Formel 38 zu Verbindungen der allg. Struktur 39 umgesetzt. Die Verbindung der allgemeinen Formel 39 wird mit wässriger Säure zu Verbindungen der allgemeinen Formel 40 umgesetzt, worin R1, R2, R3, die oben beschriebenen Bedeutungen haben.

- 30 Das Lacton 41 wird mit Lithiumalanat zum Diol 42 reduziert, das selektiv mono-Silyl geschützt werden kann (43). Die Verbindung der allgemeinen Formel 43 wird unter Verwendung von starken Basen, z. B. Natriumhydrid in einem aprotischen

Lösungsmittel deprotoniert, und mit Phenyloxazoyliodiden der allgemeinen Formel 2 zu Verbindungen der allg. Struktur 44 umgesetzt. Die Verbindung der allgemeinen Formel 45 wird mit Fluorid, z. B. TBAF, desilyliert, wobei man Verbindungen der allgemeinen Formel 45 erhält, die man mit Sulfonsäurechloriden, z. B.

- 5 Toluolsulfonsäurechlorid, zu Verbindungen der allgemeinen Formel 46 umsetzt, worin R1, R2, R3, die oben beschriebenen Bedeutungen haben.

- Stickstoffhaltige aromatische Heterocyclen der allgemeinen Formel 47, z. B. Pyrrol, Indol, Azaindol, werden durch Behandlung mit starken Basen, z. B. Natriumhydrid, in  
10 polar aprotischen Lösungsmitteln, wie z. B. DMF, in die entsprechenden Natriumsalze überführt und mit einer Verbindung der allgemeinen Formel 48 umgesetzt, worin R1, R2, R3, die oben beschriebenen Bedeutungen haben.

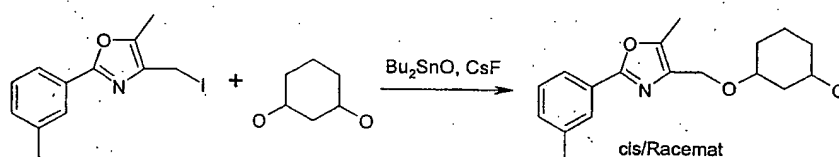
- Mit einer Hydroxygruppe substituierte heterocyclische Carbonsäureester, z. B.  
15 Thiophen und Benzothiophen, werden in Gegenwart von schwachen Basen, z. B. Kaliumcarbonat, in polar aprotischen Lösungsmitteln, wie z. B. DMF, in die deprotoniert und mit einer Verbindung der allgemeinen Formel 49 zu Verbindungen der allg. Struktur 51 umgesetzt. Die Verbindung der allgemeinen Formel 51 wird unter Verwendung von Alkalihydroxiden zu Verbindungen der allg. Struktur 52 umgesetzt,  
20 worin R1, R2, R3, die oben beschriebenen Bedeutungen haben.

Andere Verbindungen der Formel I können entsprechend oder nach bekannten Verfahren hergestellt werden.

Die nachstehend aufgeführten Beispiele und Herstellungsmethoden dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne diese jedoch einzuschränken.

rac-3-(cis-5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexanol

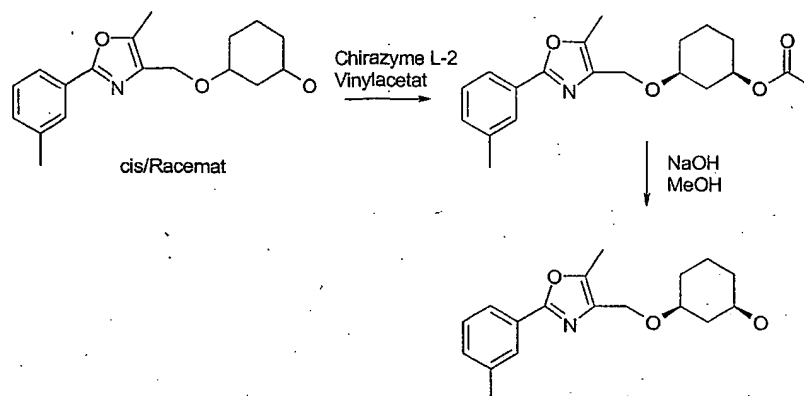
5



21.7 g 1,3-Cyclohexandiol werden mit 30.3 g Dibutylzinnoxid in 450 ml Toluol gelöst und unter Rückfluss am Wasserabscheider zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsvolumen wird während der Reaktionsdauer auf die Hälfte reduziert. Nach 3 Std. wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemp. gekühlt und mit 300 ml DMF, 29 g 4-iodomethyl-5-methyl-2-m-tolyl-oxazol und 23.5 g Cäsiumfluorid versetzt. Man rührt 18 Std. bei Raumtemp. nach. Das Reaktionsgemisch wird durch Zugabe von Ethylacetat verdünnt und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat = 10:1 -> 1:4) gereinigt. Man erhält 58 g des Racemats cis-3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexanol als gelblichen Feststoff, der aus n-Heptan/Ethylacetat umkristallisiert wird.  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_3$  (301.39), MS (ESI): 302 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

20

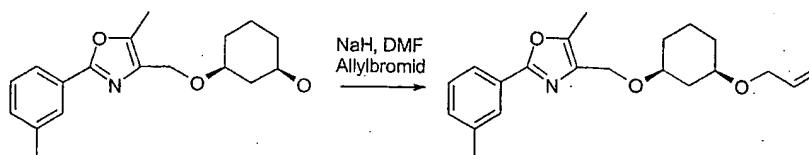
3-((1R,3S)-cis-5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexanol



- 25 g racemisches cis-3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexanol werden in 320 ml Vinylacetat gelöst und mit 1,3 g Chirazyme L-2 Lyo (Boehringer Mannheim) versetzt. Nach ca dreistündigem Rühren bei Raumtemp. (LC-MS Kontrolle auf 40-45%  
5 Umsatz) wird das Enzym abfiltriert, mit Ethylacetat nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat = 3:1) gereinigt. Man erhält 8 g des Acetats Essigsäure-(1R,3S)-3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl ester als farbloses Öl.  $C_{20}H_{25}NO_4$  (343.43), MS (ESI): 344 ( $M + H^+$ ), Man nimmt das Acetat  
10 Essigsäure-(1R,3S)-3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl ester in 170 ml Methanol auf und rührt nach Zugabe von 27 ml 2N NaOH für eine Stunde bei Raumtemp.. Der größte Teil des Lösungsmittels wird im Vakuum entfernt. Nach Zugabe von je 150 ml Wasser und Ethylacetat, wird die org. Phase mit NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, das  
15 Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 6,7 g 3-((1R,3S)-5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexanol als gelblichen Feststoff.  $C_{18}H_{23}NO_3$  (301.39), MS (ESI): 302 ( $M + H^+$ ):

4-((1R,3S)-3-Allyloxy-cyclohexyloxymethyl)-5-methyl-2-m-tolyl-oxazol

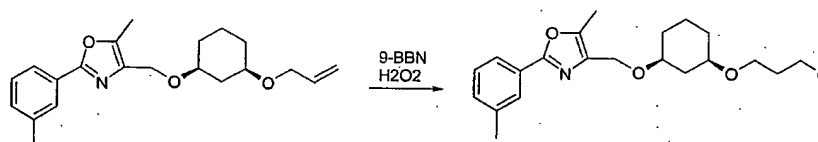




Zu einer Lösung von 2.2 g 3-((1R,3S)-5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexanol in 30 ml Dimethylformamid werden bei Raumtemp. 470 mg 60-proz. Natriumhydrid-Suspension gegeben und 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 1,36 ml Allylbromid addiert man rührt bei 40 °C bis zum vollständigen Umsatz, eventuell werden weiteres Natriumhydrid und Allylbromid zugegeben. Bei vollständigen Umsatz (LC-MS Kontrolle) werden 100 ml Ethylacetat und 150 ml ges NaCl-Lösung zugegeben. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, die Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat = 3:1) gereinigt. Man erhält 2.3 g 4-((1R,3S)-3-Allyloxy-cyclohexyloxymethyl)-5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-5-ylmethoxy als farblores Öl.  $C_{21}H_{27}NO_3$  (341.45), MS (ESI): 342 ( $M + H^+$ ).

3-((1R,3S)-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-propan-1-ol

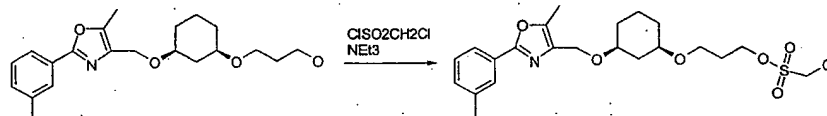
15



3.3 g 4-((1R,3S)-3-(Allyloxy-cyclohexyloxymethyl)-5-methyl-2-m-tolyl-oxazol werden in 70 ml trockenem THF gelöst und bei Raumtemp. mit 20 ml 9-BBN 0,5 M in THF versetzt. Man rührt 4 h bei dieser Temperatur und gibt nacheinander 10 ml Wasser, 10 ml 2 N NaOH und 5 ml  $H_2O_2$  30%ig zu. Man rührt 18 h bei Raumtemp. und erhitzt nachfolgend für 1 h auf 40°C. Nach dem Erkalten gibt man 50 ml Wasser zu, extrahiert zweimal mit 100 ml Methyl-tert.-butylether und wäscht die vereinigten org. Phasen mit ges. NaCl-Lösung. Die organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und

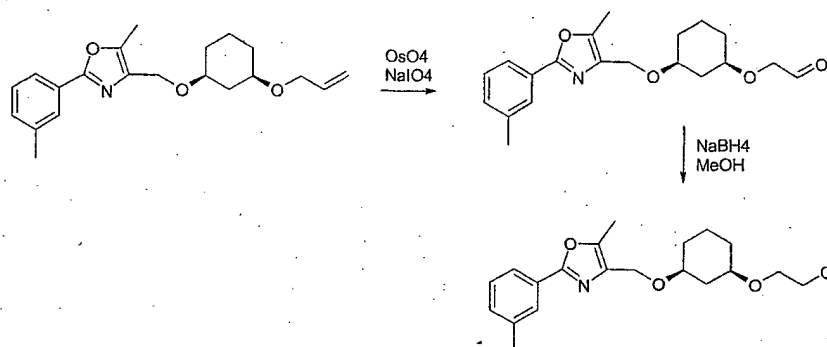
das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat = 1:2) gereinigt. Man erhält 1,56 g 3-(1R,3S)-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-propan-1-ol als farbloses Öl.  $C_{21}H_{29}NO_4$  (359.47), MS (ESI): 360 ( $M + H^+$ ).

5 4-((1R,3S)-Chloro-methanesulfonsäure-3-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-propyl ester



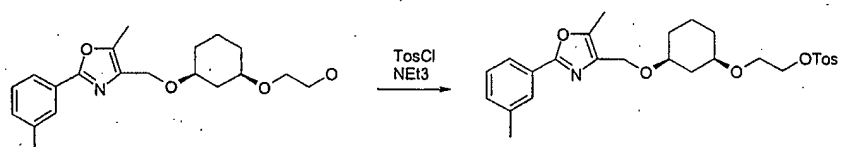
1.56 g 3-(1R,3S)-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-propan-1-ol werden in 15 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C mit 0,7 ml Pyridin und 0,45 ml Chlormethansulfonsäurechlorid versetzt. Nach fünfstündigem Rühren bei dieser Temperatur wird das Gemisch auf Eis/1 N HCl gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Man trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat = 1:1) gereinigt. Man erhält 1,8 g des 4-((1R,3S)-Chloro-methanesulfonsäure-3-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-propyl ester als farbloses Öl.  $C_{22}H_{30}ClNO_6S$  (472.00), MS (ESI): 473 ( $M + H^+$ ).

2-((1R,3S)-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethanol



- 2.3 g 4-((1R,3S)-3-(Allyloxy-cyclohexyloxy)-5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy-acetaldehyde werden in 65 ml Methyl-tert.-butylether gelöst und bei 0°C mit 65 ml Wasser, 4.4 g Natriummetaperiodat und 3,3 ml einer 2,5%igen Lösung von Osmiumtetroxid in tert.-Butanol versetzt. Nach 20 min wird langsam auf 40°C erwärmt. Nach 2 h wurden weitere 700 mg Natriummetaperiodat zugegeben und 2 h bei 45°C gerührt. Man addierte 140 ml ges Natriumthiosulfatlösung und extrahierte mit Methyl-tert.-butylether. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält den 2-((1R,3S)-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-acetaldehyd als farbloses Öl. C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub> (343.43), MS (ESI): 344 (M + H<sup>+</sup>). Der 2-((1R,3S)-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-acetaldehyd wird als Rohprodukt in 60 ml trockenem Methanol aufgenommen und mit 300 mg Natriumborhydrid versetzt. Nach 1,5 h wird mit 3 ml Aceton gequench und aufkonzentriert. Man nimmt den Rückstand auf in 50 ml EE / 50 ml ges Natriumhydrogencarbonat-Lösung und trocknet die org. Phase über Natriumsulfat. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat = 1:3) gereinigt. Man erhält 1.6 g 2-((1R,3S)-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethanol als farbloses Öl. C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub> (345.44), MS (ESI): 346 (M + H<sup>+</sup>).

Toluol-4-sulfonsäure((1R,3S)-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl ester



1.6 g 2-((1R,3S)-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethanol  
 5 werden in einer Mischung aus 30 ml Dichlormethan und 3.6 ml Pyridin gelöst und 1,2 g  
 4-Tosylchlorid sowie 50 mg Dimethylaminopyridin zugegeben. Man rührt 18 h bei  
 Raumtemp., gießt anschließend auf 2N HCl/Eis und extrahiert die wässrige Phase mit  
 50 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat  
 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird durch  
 10 Flash-Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat = 2:1) gereinigt. Man erhält  
 Toluol-4-sulfonsäure((1R,3S)-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-  
 cyclohexyloxy]-ethyl ester als farbloses Öl.  $C_{27}H_{33}NO_6S$  (513.66), MS (ESI): 514 (M +  
 H<sup>+</sup>).

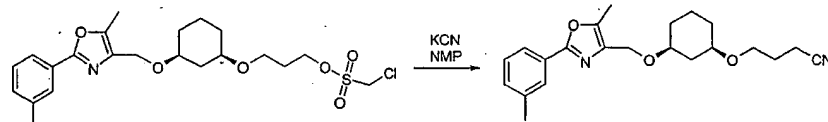
15

**Beispiel I**

(1R,3S)-5-{3-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-propyl}-2H-  
 tetrazol

20

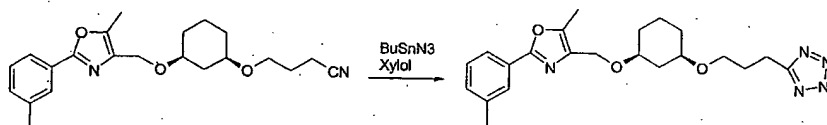
1R,3S)-4-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-butyronitril



472 mg des 4-((1R,3S)-Chloro-methanesulfonsäure 3-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-  
 25 ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-propyl ester werden in 3 ml N-Methylpyrrolidon gelöst und

200 mg Kaliumcyanid sowie 30 mg Tetrabutylammoniumiodid zugegeben. Man rührt 3 h bei 60°C und nimmt nach dem Erkalten in 20 ml Ethylacetat/20 ml mit ges. NaCl-Lösung auf. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat = 1:1) gereinigt. Man erhält das (1R,3S)-4-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-butyronitril als farbloses Öl.  $C_{22}H_{28}N_2O_3$  (368.48), MS (ESI): 369 ( $M + H^+$ ).

(1R,3S)-5-[3-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-propyl]-2H-tetrazol



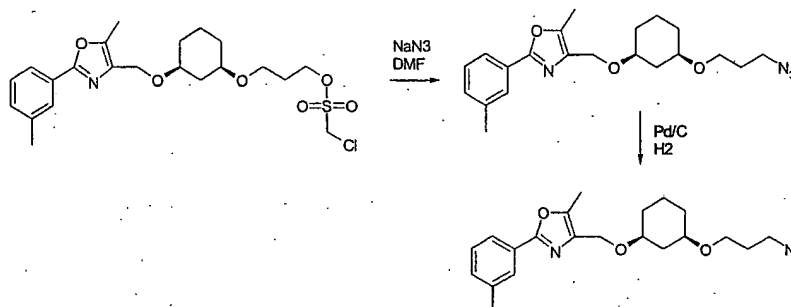
333 mg (1R,3S)-4-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-butyronitril werden in 5 ml Xylol gelöst und 919 mg Tributylzinnazid zugegeben. Man rührt 18 h bei 120°C und rührt nach dem Erkalten mit 0,5 ml TFA aus. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand durch RP-HPLC gereinigt. Man erhält (1R,3S)-5-[3-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-propyl]-2H-tetrazol als farbloses Öl.  $C_{22}H_{29}N_5O_3$  (411.51), MS (ESI): 412 ( $M + H^+$ ).

### Beispiel II

20 (1R,3S)-C,C,C-Trifluoro-N-[3-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-propyl]-methanesulfonamid

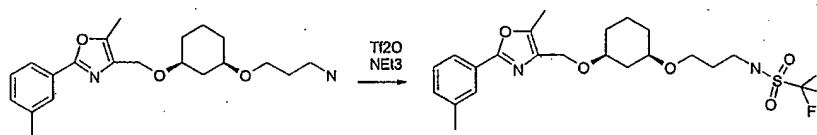
1R,3S)-3-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-propylamin

60



472 mg des 4-((1R,3S)-Chloro-methanesulfonsäure-3-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-propylester werden in 3 ml N-Methylpyrrolidon gelöst und 200 mg Natriumazid zugegeben. Man rührt 3 h bei 60°C und nimmt nach dem Erkalten 5 in 20 ml Ethylacetat/20 ml mit ges. NaCl-Lösung auf. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält das 4-((1R,3S)-[3-(3-Azido-propoxy)-cyclohexyloxymethyl]-5-methyl-2-m-tolyl-oxazole als farbloses Öl.  $C_{21}H_{28}N_4O_3$  (384.48), MS (ESI): 385 ( $M + H^+$ ). Das Rohazid wird in 20 ml Methanol aufgenommen und mit 50 mg Pd/C 10% bei 1 bar Wasserstoffatmosphäre 10 für 3 h hydriert. Man filtriert vom Katalysator und erhält (1R,3S)-3-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-propylamin als farbloses Öl.  $C_{21}H_{30}N_2O_3$  (358.48), MS (ESI): 359 ( $M + H^+$ ).

(1R,3S)-C,C,C-Trifluoro-N-{3-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl-15 oxy]-propyl}-methanesulfonamid



95 mg (1R,3S)-3-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-propylamin werden in 2 ml Dichlormethan gelöst 0,1 ml Triethylamin zugegeben und 20 auf -78°C abgekühlt. Man gibt 60 µl Trifluormethansulfonsäureanhydrid zu und lässt langsam auf Raumtemp. kommen. Nach 3 h wurden alle flüchtigen Bestandteile im

Vakuum entfernt und der Rückstand in DMF aufgenommen und filtriert. Die Verbindung wird durch RP-HPLC gereinigt. Man erhält (1R,3S)-C,C,C-Trifluoro-N-{3-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl-oxy]-propyl}-methansulfonamid als farbloses Öl.  $C_{22}H_{29}F_3N_2O_5S$  (490.55), MS (ESI): 491 ( $M + H^+$ ).

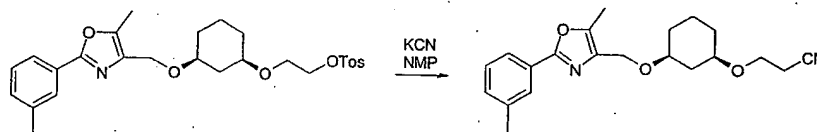
5

**Beispiel III**

(1R,3S)-5-[3-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl]-2H-tetrazol

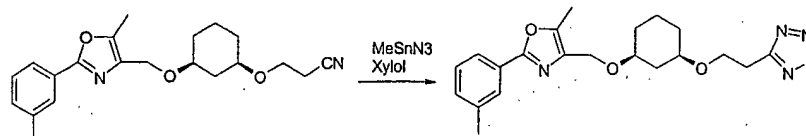
10

(1R,3S)-4-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-propionitril



- 15 500 mg Toluol-4-sulfonsäure((1R,3S)-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl ester werden in 3 ml N-Methylpyrrolidon gelöst und 200 mg Kaliumcyanid sowie 30 mg Tetrabutylammoniumiodid zugegeben. Man rührt 8 h bei 50°C und nimmt nach dem Erkalten in 20 ml Ethylacetat/20 ml mit ges. NaCl-Lösung auf. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel
- 20 im Vakuum entfernt. Man erhält (1R,3S)-4-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-propionitril als farbloses Öl.  $C_{22}H_{28}N_2O_3$  (368.48), MS (ESI): 369 ( $M + H^+$ ).

- 25 (1R,3S)-5-[3-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl]-2H-tetrazol



100 mg (1R,3S)-4-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-propionitril werden in 5 ml Xylol gelöst und 82 mg Trimethylzinnazid zugegeben. Man rührt 24 h bei 130°C und rührt nach dem Erkalten mit 0,5 ml TFA aus. Das

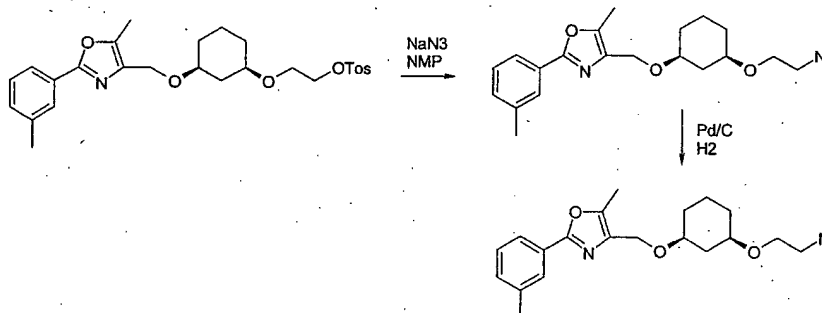
5 Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand durch RP-HPLC gereinigt. Man erhält (1R,3S)-5-{3-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl}-2H-tetrazol als farbloses Öl.  $C_{21}H_{27}N_5O_3$  (397.48), MS (ESI): 398 ( $M + H^+$ ).

#### Beispiel IV

10 (1R,3S)-C,C,C-Trifluoro-N-{3-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl}-methanesulfonamid

(1R,3S)-3-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethylamine

15



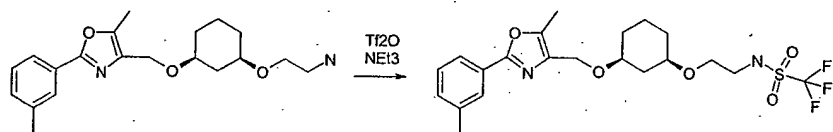
500 mg Toluol-4-sulfonsäure((1R,3S)-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl ester werden in 5 ml N-Methylpyrrolidon gelöst und 200 mg Natriumazid zugegeben. Man rührt 5 h bei 40°C und nimmt nach dem Erkalten in 20 ml Ethylacetat/20 ml mit ges. NaCl-Lösung auf. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält das



(1S,3R)-4-[3-(2-Azido-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-5-methyl-2-m-tolyl-oxazol als farbloses Öl.  $C_{20}H_{26}N_4O_3$  (370.46), MS (ESI): 371 ( $M + H^+$ ). Das Rohazid wird in 20 ml Methanol aufgenommen und mit 50 mg Pd/C 10% bei 1 bar Wasserstoffatmosphäre für 3 h hydriert. Man filtriert vom Katalysator und erhält (1R,3S)-3-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethylamin als farbloses Öl.  $C_{20}H_{28}N_2O_3$  (244.46), MS (ESI): 345 ( $M + H^+$ ).

(1R,3S)-C,C,C-Trifluoro-N-{3-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl}-methanesulfonamid

10



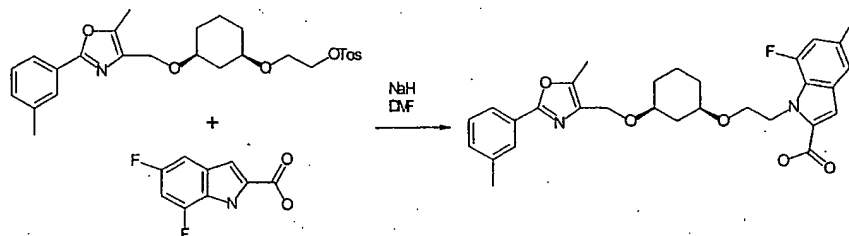
95 mg (1R,3S)-3-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethylamin werden in 2 ml Dichlormethan gelöst, 0,1 ml Triethylamin zugegeben und auf  $-78^\circ C$  abgekühlt. Man gibt 60  $\mu l$  Trifluormethansulfonsäureanhydrid zu und lässt langsam auf Raumtemp. kommen. Nach 3 h wurden alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt und der Rückstand in DMF aufgenommen und filtriert. Die Verbindung wird durch RP-HPLC gereinigt. Man erhält (1R,3S)-C,C,C-Trifluoro-N-{3-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl-oxy]-ethyl}-methanesulfonamid als farbloses Öl.  $C_{21}H_{27}F_3N_2O_5S$  (476.52), MS (ESI): 477 ( $M + H^+$ ).

20

#### Beispiel V

(1R,3S)-5,7-Difluoro-1-{2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl}-1H-indole-2-carbonsäure

64

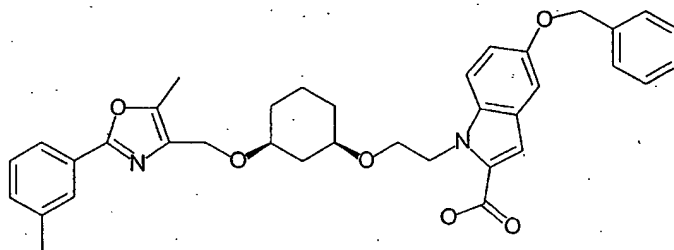


79 mg 5,7-Difluorindolcarbonsäure werden in 2 ml trockenem DMF gelöst und mit 34 mg 60-proz. Natriumhydrid-Suspension versetzt. Nach 30 min bei Raumtemp. werden 100 mg Toluol-4-sulfonsäure((1R,3S)-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl ester gelöst in 2 ml DMF zugegeben. Man rührt bei 65°C bis zum vollständigen Umsatz (LC-MS Kontrolle). Es werden 50 µl TFA zugegeben, filtriert und der Rückstand durch RP-HPLC gereinigt. Man erhält 40 mg (1R,3S)-5,7-Difluoro-1-{2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl}-1H-indole-2-carbonsäure als farbloses Öl.  $C_{29}H_{30}F_2N_2O_5$  (524.56), MS (ESI): 525 ( $M + H^+$ ).

#### Beispiel VI

(1R,3S)-5-Benzyloxy-1-{2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl}-1H-indol-2-carbonsäure

15

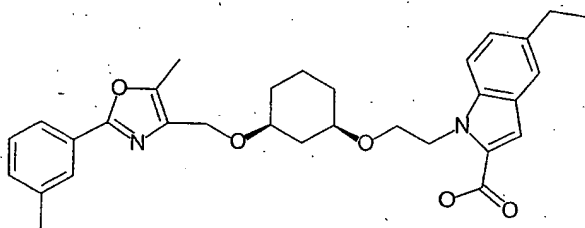


Aus Toluol-4-sulfonsäure-((1R,3S)-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl ester und 5-Benzyloxy-1H-indol-2-carbonsäure erhält man analog

zu Beispiel V (1R,3S)-5-Benzoyloxy-1-{2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl}-1H-indol-2-carbonsäure mit dem Molekulargewicht 594,71 ( $C_{36}H_{38}N_2O_6$ ), MS (ESI): 595 ( $M + H^+$ ).

#### 5 Beispiel VII

(1R,3S)-5-Ethyl-1-{2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl}-1H-indol-2-carbonsäure



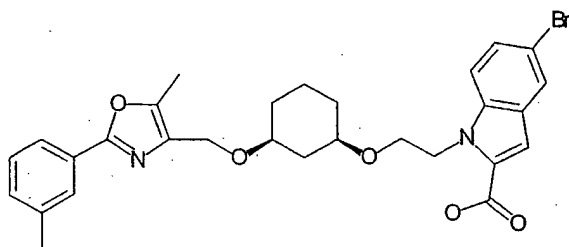
10

Aus Toluol-4-sulfonsäure-((1R,3S)-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl ester und 5-Ethyl-1H-indol-2-carbonsäure erhält man analog zu Beispiel V (1R,3S)-5-Ethyl-1-{2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl}-1H-indol-2-carbonsäure mit dem Molekulargewicht 516,64  
15 ( $C_{31}H_{36}N_2O_5$ ), MS (ESI): 517 ( $M + H^+$ ).

#### Beispiel VIII

(1R,3S)-5-Bromo-1-{2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl}-1H-indol-2-carbonsäure

20

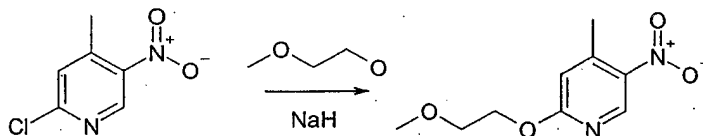


Aus Toluol-4-sulfonsäure-((1R,3S)-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]- ethyl ester und 5-Bromo-1H-indol-2-carbonsäure erhält man analog zu Beispiel I (1R,3S)-5-Bromo-1-[2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-5 cyclohexyloxy]-ethyl]-1H-indol-2-carbonsäure mit dem Molekulargewicht 567,48 ( $C_{29}H_{31}BrN_2O_5$ ), MS (ESI): 568 ( $M + H^+$ ).

#### Beispiel IX

(1R,3S)-5-(2-Methoxy-ethoxy)-1-[2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-10 cyclohexyloxy]- ethyl]-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-carbonsäure

2-(2-Methoxy-ethoxy)-4-methyl-5-nitro-pyridin



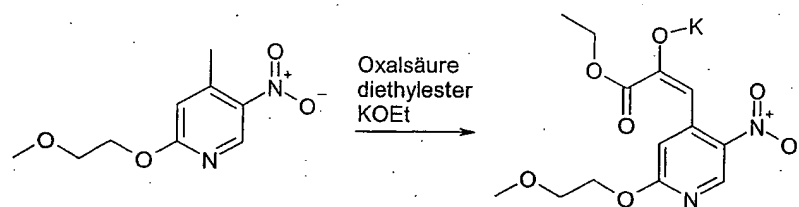
15

In 10 ml Etyhlenglycolmonomethylether wurden 60-proz. Natriumhydrid-Suspension eingetragen und bis zum Ende der Wasserstoffentwicklung gerührt. Man trägt 516 mg 2-Chloro-4-methyl-5-nitro-pyridin ein und rührt bis zum vollständigen Umsatz bei 20 Raumtemperatur. Man addiert 20 ml Wasser und extrahiert mit Methyl-tert.-butylether. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (n-

Heptan/Ethylacetat = 1:3) gereinigt. Man erhält 2-(2-Methoxy-ethoxy)-4-methyl-5-nitro-pyridin als farbloses Öl.  $C_9H_{12}N_2O_4$  (212.21), MS (ESI): 213 ( $M + H^+$ ).

3-[2-(2-Methoxy-ethoxy)-5-nitro-pyridin-4-yl]-2-oxo-propionsäureethylester-Kaliumsalz

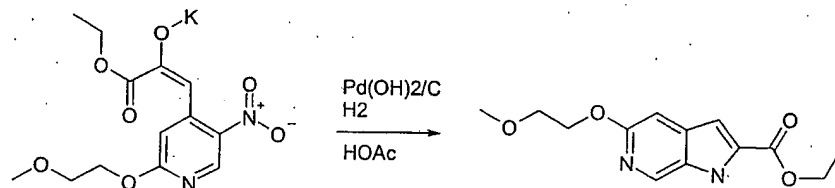
5



1,86 g Kalium werden in 120 ml trockenem Diethylther vorgelegt und 15 ml EtOH  
10 langsam zugegeben. Man kühlt auf 0°C. 5 g 2-(2-Methoxy-ethoxy)-4-methyl-5-nitro-pyridin werden in 15 ml trockenem Ether und 3 ml EtOH gelöst und zugegeben. In 100 ml Toluol wurden 27,5 g, Oxalsäurediethylester gelöst und bei 0°C in 45 min zugetropft. Man rührt 24 h bei Raumtemp. Man lässt den Niederschlag absitzen, filtriert und wäscht den Niederschlag mit Ether/n-Heptan 1:1. Der Niederschlag wird in  
15 Hochvakuum getrocknet. Man erhält 3-[2-(2-Methoxy-ethoxy)-5-nitro-pyridin-4-yl]-2-oxo-propionsäureethylester-Kaliumsalz als roten Feststoff. (LC-MS protonierte Form)  $C_{13}H_{16}N_2O_7$  (312.28), MS (ESI): 313 ( $M + H^+$ ).

5-(2-Methoxy-ethoxy)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-carbonsäureethyl ester

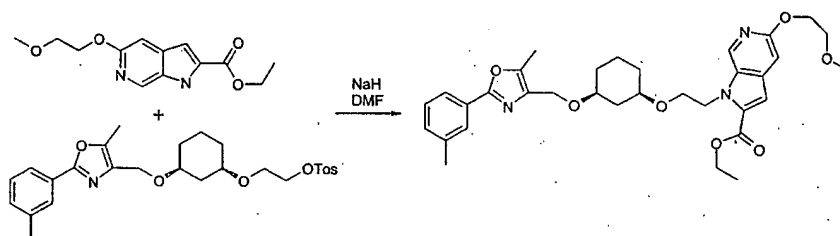
20



3,5 g getrocknetes 3-[2-(2-Methoxy-ethoxy)-5-nitro-pyridin-4-yl]-2-oxo-propionsäureethylester-Kaliumsalz werden in 50 ml MeOH gelöst und mit 2 ml Essigsäure versetzt. Nach Zugabe von 500 mg Palladiumhydroxid/C 20% wird unter 1 atm Wasserstoff gerührt. Nach 5 h erfolgt die Zugabe von weiteren 200 mg Katalysator und 0,75 ml Trifluorethanol. Nach weiteren 3 h werden alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt und 20 ml ges Natriumhydrogencarbonat-Lösung addiert und Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat = 1:2) gereinigt. Man erhält 5-(2-Methoxy-ethoxy)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-carbonsäureethyl ester als gelblichen Feststoff.  $C_{13}H_{16}N_2O_4$  (264.28), MS (ESI): 265 ( $M + H^+$ ).

5-(2-Methoxy-ethoxy)-1-{2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl}-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-carbonsäureethyl ester

15

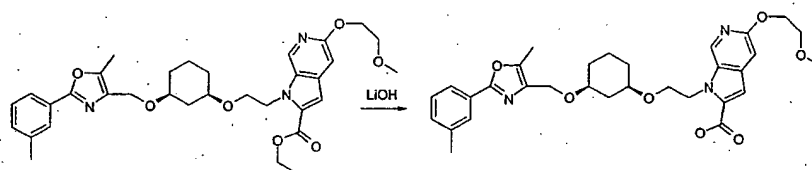


66 mg 5-(2-Methoxy-ethoxy)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-carbonsäureethyl ester werden in 2 ml trockenem DMF gelöst und mit 12 mg 60-proz. Natriumhydrid-Suspension versetzt. Nach 30 min bei Raumtemp. werden 100 mg des Toluol-4-sulfonsäure((1R,3S)-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl ester Toluol-4-sulfonsäure((1R,3S)-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl ester in 2 ml DMF zugegeben. Man rührt bei 40°C bis zum vollständigen Umsatz (LC-MS Kontrolle). Nach dem Erkalten wird mit ges. NaCl-Lösung und Ethylacetat verdünnt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat = 1:2) gereinigt. Man erhält

5-(2-Methoxy-ethoxy)-1-{2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclo-hexyloxy]-ethyl}-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-carbonsäureethylester als gelblichen Feststoff.

$C_{33}H_{41}N_3O_7$  (591.71), MS (ESI): 592 ( $M + H^+$ ).

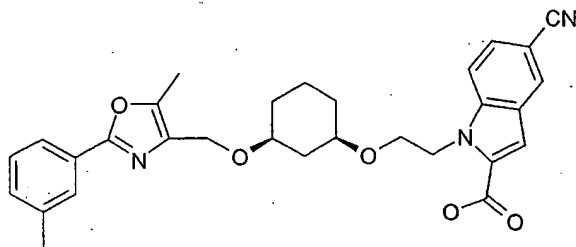
5 (1R,3S)-5-(2-Methoxy-ethoxy)-1-{2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl}-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-carbonsäure



10 60 mg 5-(2-Methoxy-ethoxy)-1-{2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl}-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-carbonsäureethylester werden in 2 ml THF/Methanol 3:1 gelöst und mit 0,15 ml einer 1 N Lithiumhydroxid-Lösung versetzt. Man rührt 24 h bei Raumtemp. Alle flüchtigen Bestandteile werden im Vakuum entfernt, der Rückstand in DMF/Acetonitril aufgenommen, 70  $\mu$ l TFA zugegeben, filtriert  
 15 und das Gemisch durch RP-HPLC gereinigt. Man erhält 14 mg (1R,3S)-5-(2-Methoxy-ethoxy)-1-{2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclo-hexyloxy]-ethyl}-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-carbonsäure als farbloses Öl.  $C_{31}H_{37}N_3O_7$  (563.66), MS (ESI): 564 ( $M + H^+$ ).

## 20 Beispiel X

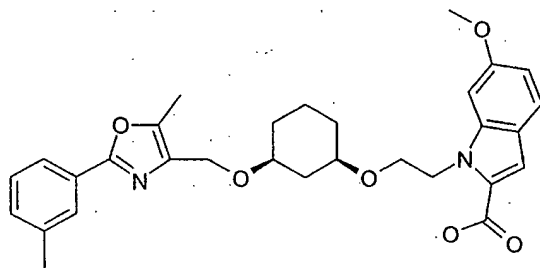
(1R,3S)-5-Cyano-1-{2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl}-1H-indol-2-carbonsäure



Aus Toluol-4-sulfonsäure-((1R,3S)-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl ester und 5-Cyano-1H-indol-2-carbonsäureethylester erhält man analog zu Beispiel IX das (1R,3S)-5-Cyano-1-{2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl}-1H-indol-2-carbonsäure mit dem Molekulargewicht 513.60 ( $C_{30}H_{31}N_3O_5$ ), MS (ESI): 514 ( $M + H^+$ ).

#### Beispiel XI

10 (1R,3S)-6-Methoxy-1-{2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl}-1H-indol-2-carbonsäure



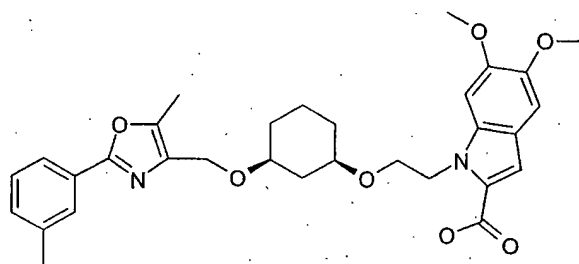
15 Aus Toluol-4-sulfonsäure-((1R,3S)-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl ester und 6-Methoxy-1H-indol-2-carbonsäuremethylester erhält man analog zu Beispiel IX (1R,3S)-6-Methoxy-1-{2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl}-1H-indol-2-carbonsäure mit dem Molekulargewicht 518.62 ( $C_{30}H_{34}N_2O_6$ ), MS (ESI): 519 ( $M + H^+$ ).



**Beispiel XII**

(1R,3S)-5,6-Dimethoxy-1-{2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl}-1H-indole-2-carbonsäure

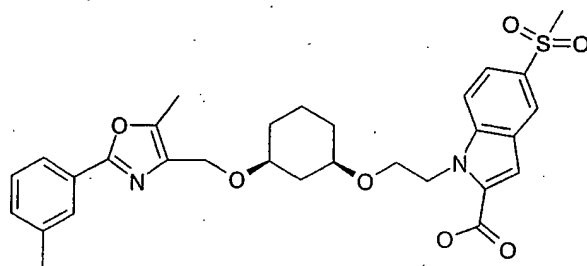
5



Aus Toluol-4-sulfonsäure-((1R,3S)-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl ester und 5,6-Dimethoxy-1H-indol-2-carbonsäureethylester erhält  
 10 man analog zu Beispiel IX (1R,3S)-5,6-Dimethoxy-1-{2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl}-1H-indol-2-carbonsäure mit dem Molekulargewicht  
 548.64 ( $C_{31}H_{36}N_2O_7$ ), MS (ESI): 549 ( $M + H^+$ ).

**Beispiel XIII**

15 (1R,3S)-5-Methanesulfonyl-1-{2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl}-1H-indole-2-carbonsäure



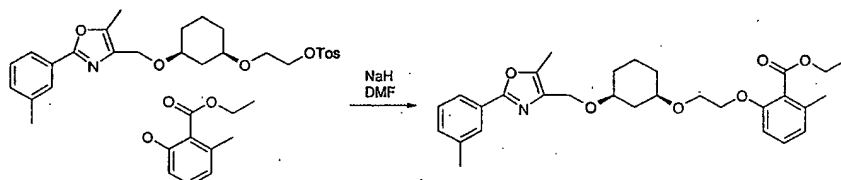
Aus Toluol-4-sulfonsäure-((1R,3S)-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethylester und 5-Methanesulfonyl-1H-indol-2-carbonsäure-methylester erhält man analog zu Beispiel IX (1R,3S)-5-Methanesulfonyl-1-{2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl}-1H-indole-2-carbonsäure mit dem Molekulargewicht 566.68 ( $C_{30}H_{34}N_2O_7S$ ), MS (ESI): 567 ( $M + H^+$ ).

#### Beispiel XIV

(1R,3S)-2-Methyl-6-{2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethoxy}-benzoesäure

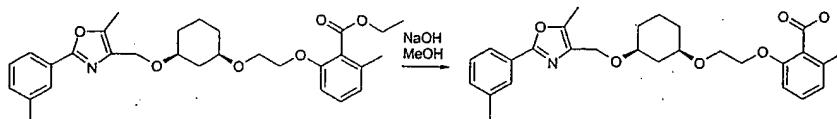
(1R,3S)-2-Methyl-6-{2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethoxy}-benzoesäureethyl ester

15



90 mg 2-Hydroxy-6-methyl-benzoesäureethylester werden in 2 ml trockenem DMF gelöst und mit 23 mg 60-proz. Natriumhydrid-Suspension versetzt. Nach 30 min bei Raumtemp. werden 100 mg Toluol-4-sulfonsäure-((1R,3S)-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethylester in 2 ml DMF zugegeben. Man rührt bei 40°C bis zum vollständigen Umsatz (LC-MS Kontrolle). Nach dem Erkalten wird mit ges. NaCl-Lösung und Ethylacetat verdünnt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält (1R,3S)-2-Methyl-6-{2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethoxy}-benzoesäureethyl ester als gelbliches Öl.  $C_{30}H_{37}NO_6$  (507.63), MS (ESI): 508 ( $M + H^+$ ).

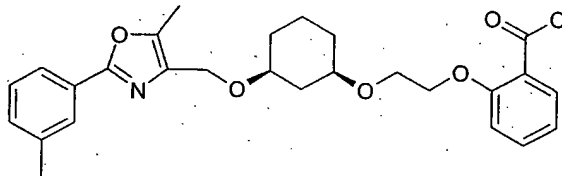
(1R,3S)-2-Methyl-6-{2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethoxy}-benzoesäure



- 5 Ungereinigter (1R,3S)-2-Methyl-6-{2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethoxy}-benzoesäureethyl ester werden in 3 ml Methanol gelöst und mit 0,25 ml einer 5 N Natriumhydroxid-Lösung versetzt. Man rührt 8 h bei 60°C und 12 h bei 80°C. Nach dem Erkalten wird in 2N HCl/Ethylacetat aufgenommen, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum
- 10 entfernt. Der Rückstand wird durch RP-HPLC gereinigt. Man erhält (1R,3S)-2-Methyl-6-{2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethoxy}-benzoesäure als farbloses Öl.  $C_{28}H_{33}NO_6$  (479.58), MS (ESI): 480 ( $M + H^+$ ).

#### Beispiel XV

- 15 (1R,3S)-2-{2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethoxy}-benzoesäure

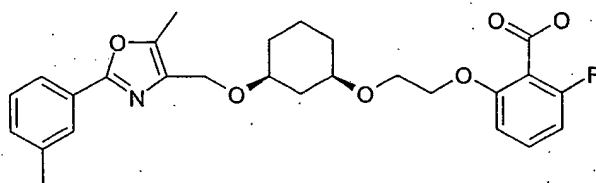


- 20 Aus Toluol-4-sulfonsäure-((1R,3S)-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]- ethyl ester und 2-Hydroxybenzoesäuremethylester erhält man analog zu Beispiel XIV (1R,3S)-2-{2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethoxy}-benzoesäure mit dem Molekulargewicht 465.55 ( $C_{27}H_{31}NO_6$ ), MS (ESI): 466 ( $M + H^+$ ).

**Beispiel XVI**

(1R,3S)-2-Fluoro-6-{2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethoxy}-benzoesäure

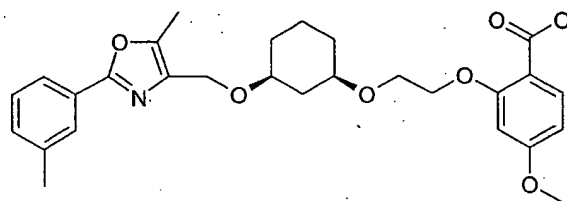
5



Aus Toluol-4-sulfonsäure-((1R,3S)-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl ester und 2-Fluoro-6-hydroxy-benzoesäuremethylester erhält man analog zu Beispiel XIV (1R,3S)-2-Fluoro-6-{2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethoxy}-benzoesäure mit dem Molekulargewicht 483.54 ( $C_{27}H_{30}FNO_6$ ), MS (ESI): 484 ( $M + H^+$ ).

**Beispiel XVII**

15 (1R,3S)-2-Fluoro-6-{2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethoxy}-benzoesäure

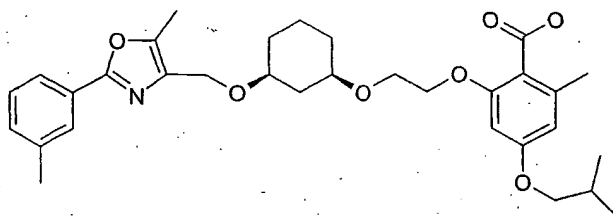


20 Aus Toluene-4-sulfonsäure ((1R,3S)-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl ester und 4-Methoxy-2-hydroxy-benzoesäuremethylester erhält man analog zu Beispiel XIV (1R,3S)-2-Fluoro-6-{2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-

ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethoxy)-benzoesäure mit dem Molekulargewicht 495.58 ( $C_{28}H_{33}NO_7$ ), MS (ESI): 496 ( $M + H^+$ ).

#### Beispiel XVIII

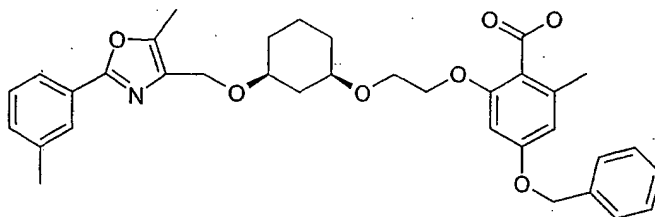
5 (1R,3S)-4-Isobutoxy-2-{2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethoxy}-benzoesäure



Aus Toluene-4-sulfonsäure ((1R,3S)-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl ester und 4-Isopropoxy-2-hydroxy-6-methyl-benzoesäure-ethylester erhält man analog zu Beispiel XIV (1R,3S)-4-Isobutoxy-2-{2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethoxy}-benzoesäure mit dem Molekulargewicht 551.69 ( $C_{32}H_{41}NO_7$ ), MS (ESI): 552 ( $M + H^+$ ).

#### 15 Beispiel XIX

(1R,3S)-4-Benzoyloxy-2-{2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethoxy}-benzoesäure



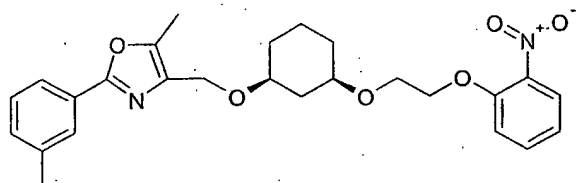
Aus Toluene-4-sulfonsäure ((1R,3S)-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl ester und 4-Benzoyloxy-2-hydroxy-6-methyl-benzoesäure-ethylester erhält man analog zu Beispiel XIV (1R,3S)-4-Benzoyloxy-2-{2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethoxy}-benzoesäure mit dem

5 Molekulargewicht 585.70 ( $C_{35}H_{39}NO_7$ ), MS (ESI): 586 ( $M + H^+$ ).

#### Beispiel XX

(1S,3R)-5-Methyl-4-{3-[2-(2-nitro-phenoxy)-ethoxy]-cyclohexyloxymethyl}-2-m-tolyl-oxazol

10



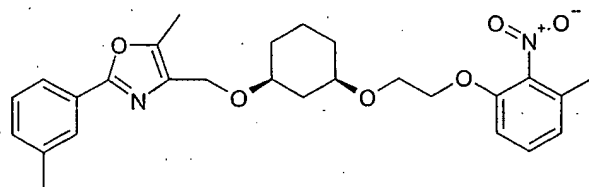
Aus Toluene-4-sulfonsäure ((1R,3S)-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl ester und 2-Hydroxynitrobenzol erhält man analog zu Beispiel XIV (1S,3R)-5-Methyl-4-{3-[2-(2-nitro-phenoxy)-ethoxy]-cyclohexyloxymethyl}-2-m-tolyl-

15 oxazol mit dem Molekulargewicht 466.54 ( $C_{26}H_{30}N_2O_6$ ), MS (ESI): 467 ( $M + H^+$ ).

#### Beispiel XXI

(1S,3R)-5-Methyl-4-{3-[2-(3-methyl-2-nitro-phenoxy)-ethoxy]-cyclohexyloxymethyl}-2-m-tolyl-oxazol

20



Aus Toluene-4-sulfonsäure ((1R,3S)-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl ester und 6-Methyl-2-hydroxynitrobenzol erhält man analog zu Beispiel XIV (1S,3R)-5-Methyl-4-{3-[2-(3-methyl-2-nitro-phenoxy)-ethoxy]-cyclohexyloxymethyl}-2-m-tolyl-oxazol mit dem Molekulargewicht 480.57 ( $C_{27}H_{32}N_2O_6$ ), MS (ESI): 5 481 ( $M + H^+$ ).

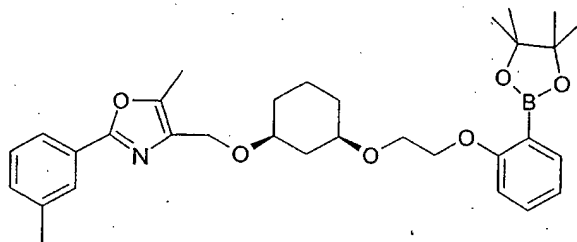
### Beispiel XXII

(1R,3S)-2-[2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethoxy]-phenylboronsäure

10

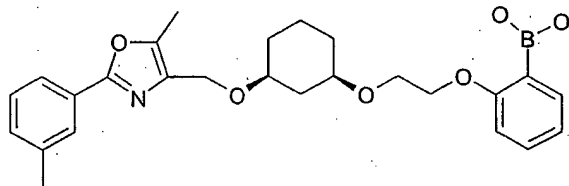
(1S,3R)-5-Methyl-4-(3-{2-[2-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenoxy]-ethoxy}-cyclohexyloxymethyl)-2-m-tolyl-oxazol

15



Aus Toluene-4-sulfonsäure ((1R,3S)-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl ester und 2-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenol 20 erhält man analog zu Beispiel XIV (1S,3R)-5-Methyl-4-(3-{2-[2-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenoxy]-ethoxy}-cyclohexyloxymethyl)-2-m-tolyl-oxazol mit dem Molekulargewicht 547.51 ( $C_{32}H_{42}BNO_6$ ), MS (ESI): 548 ( $M + H^+$ ).

(1R,3S)-2-[2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethoxy]-phenylboronsäure 25



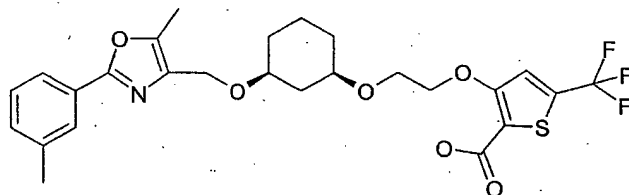
Ungereinigtes (1S,3R)-5-Methyl-4-(3-{2-[2-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenoxy]-ethoxy}-cyclohexyloxymethyl)-2-m-tolyl-oxazol-2-yl)-phenol wird in 6 ml THF

5 aufgenommen und mit 0.75 ml 1N HCl versetzt. Nach 3 h rühren bei Raumtemp wird evaporiert und der Rückstand in DMF aufgenommen und durch RP-HPLC gereinigt. Man erhält (1R,3S)-2-[2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethoxy]-phenylboronsäure als farbloses Öl. 465.36 ( $C_{26}H_{32}BNO_6$ ), MS (ESI): 466 ( $M + H^+$ ).

10

#### Beispiel XXIII

(1R,3S)-3-{2-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethoxy}-5-trifluoromethyl-thiophene-2-carbonsäure



15

Aus Toluene-4-sulfonsäure ((1R,3S)-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl ester und 3-Hydroxy-5-trifluoromethyl-thiophene-2-carbonsäure-methylester erhält man analog zu Beispiel XIV (1R,3S)-3-{2-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethoxy}-5-trifluoromethyl-thiophene-2-carbon-

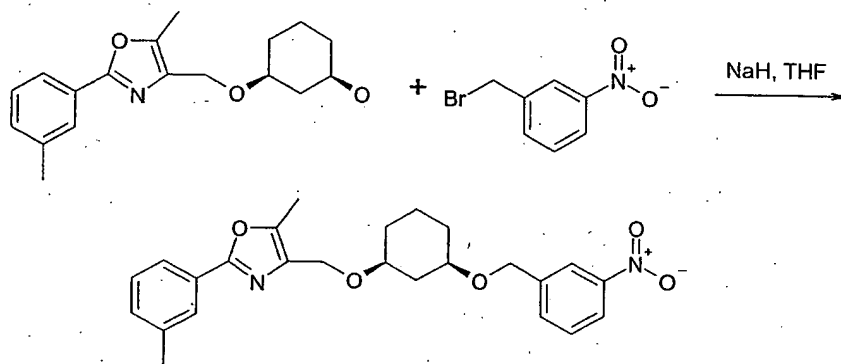
20 säure mit dem Molekulargewicht 539.58 ( $C_{26}H_{28}F_3NO_6S$ ), MS (ESI): 540 ( $M + H^+$ ).

#### Beispiel XXIV



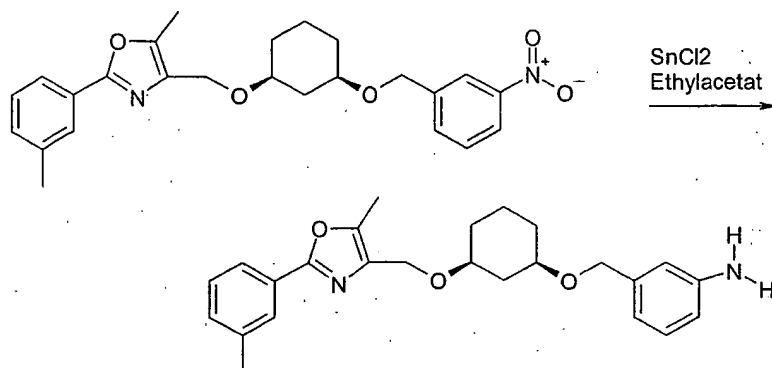
(1R,3S)-C,C,C-Trifluoro-N-{3-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy methyl]-phenyl}-methansulfonamid

5 (1S,3R)-5-Methyl-4-[3-(3-nitro-benzyloxy)-cyclohexyloxymethyl]-2-m-tolyl-oxazol



Zu 150 mg 3-((1R,3S)-cis-5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexanol in 3 ml THF gibt man 530  $\mu$ l 1M NaHMDS in THF und rührt für 10 min bei RT. 121 mg 3-Nitrobenzylbromid werden zugegeben und bei 60°C für 5 h gerührt. Nach Zugabe von weiterem 3-Nitrobenzylbromid wird über Nacht gerührt. Die Mischung wird in ges. NaCl-Lösung/Essigester aufgenommen. Man trocknet die org. Phase über Natriumsulfat und evaporiert. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Man erhält (1S,3R)-5-Methyl-4-[3-(3-nitro-benzyloxy)-cyclohexyl-oxymethyl]-2-m-tolyl-oxazol als farbloses Öl mit dem Molekulargewicht 436.51 ( $C_{25}H_{28}N_2O_5$ ), MS (ESI): 437 ( $M + H^+$ ).

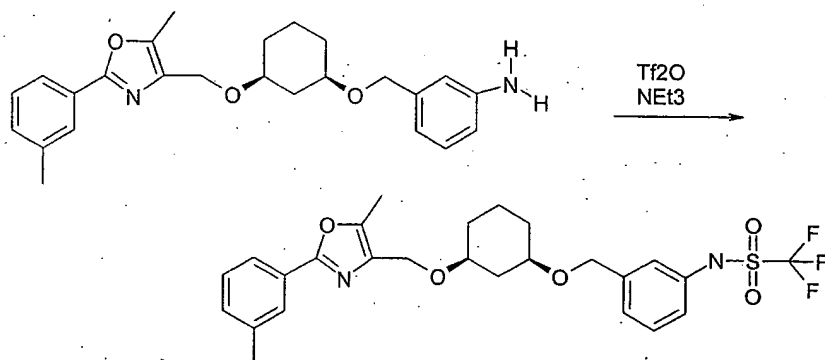
(1R,3S)-3-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-phenylamin



Zu 150 mg (1S,3R)-5-Methyl-4-[3-(3-nitro-benzyloxy)-cyclohexyloxymethyl]-2-m-tolyl-oxazol in 24 ml Essigester gibt man 400 mg Zinn(II)chlorid dihydrat und rührt bei RT.

- 5 Nach jeweils 8 h. werden 400 mg Zinn(II)chlorid dihydrat zugesetzt bis vollständiger Umsatz erreicht ist. Man verdünnt die Mischung mit Essigester und wäscht mit Wasser. Man trocknet die org. Phase über Natriumsulfat und evaporiert. Der Rückstand wird ohne Reinigung in die nächste Reaktion eingesetzt. Man erhält
- 10 phenylamin als farbloses Öl mit dem Molekulargewicht 406.53 ( $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$ ), MS (ESI): 407 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

(1R,3S)-C,C,C-Trifluoro-N-[3-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-phenyl]-methansulfonamid

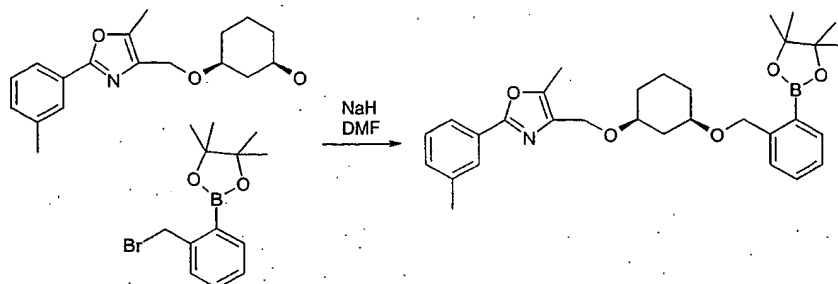


55 mg (1R,3S)-3-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-phenylamin werden in 2 ml Dichlormethan gelöst und auf  $-78^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Man gibt 100  $\mu\text{l}$  Triethylamin gefolgt von 42  $\mu\text{l}$  Trifluormethansulfonsäureanhydrid zu. Nach 1 h werden 200  $\mu\text{l}$  Wasser zugegeben und lässt auf Zimmertemperatur erwärmen. Man verdünnt mit Dichlormethan, wäscht mit 1n HCl und ges. NaCl-Lösung. Man trocknet die org. Phase über Natriumsulfat und evaporiert. Der Rückstand wird RP-HPLC gereinigt. Man erhält (1R,3S)-C,C,C-Trifluoro-N-[3-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-phenyl]-methansulfonamid als farbloses Öl mit dem Molekulargewicht 538.59 ( $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ ), MS (ESI): 539 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

#### Beispiel XXV

(1R,3S)-2-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzylboronsäure

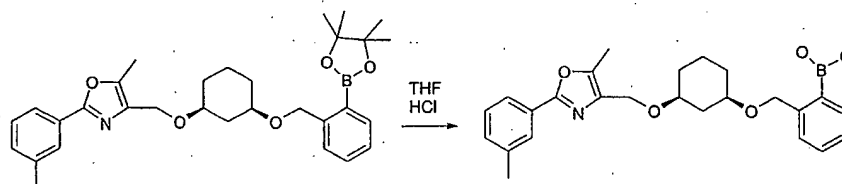
(1S,3R)-5-Methyl-4-[3-[2-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-benzyloxy]-cyclohexyloxymethyl]-2-m-tolyl-oxazole



Zu 300 mg 3-((1R,3S)-cis-5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexanol in 5 ml DMF gab man 60 mg (1,6 mmol) NaH und rührte für 10 min bei RT. Nach Zugabe von 335 mg 2-(2-Bromomethyl-phenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan wird bis zum max. Umsatz gerührt und mit MeOH gequenchet. Man nimmt in ges. NaCl-Lösung/Ethylacetat auf, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, filtriert und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat = 1:1) gereinigt. Man erhält (1S,3R)-5-Methyl-4-{3-[2-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-benzyloxy]-cyclohexyloxymethyl}-2-m-tolyl-oxazol als farbloses Öl.  $C_{31}H_{40}BNO_5$  (517.48), MS (ESI): 518 ( $M + H^+$ ).

(1R,3S)-2-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzolboronsäure

15



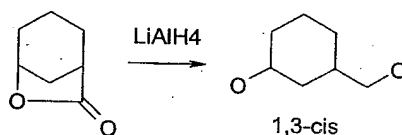
Zu 300 mg (1S,3R)-5-Methyl-4-{3-[2-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-benzyloxy]-cyclohexyloxymethyl}-2-m-tolyl-oxazol in 5 ml THF gibt man 1 ml 1 N HCl und rührte bei RT bis zum vollständigen Umsatz. Man entfernt das Lösungsmittel im

- Vakuum und reinigt die Verbindung durch RP-HPLC. Man erhält (1R,3S)-2-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzolboronsäure als farbloses Öl.  $C_{25}H_{30}BNO_5$  (435.33), MS (ESI): 436. ( $M + H^+$ ).

### 5 Beispiel XXVI

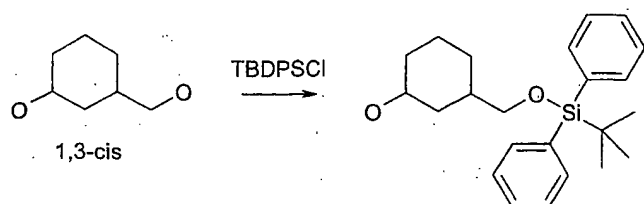
1-[(1S,3R)/(1R,3S)-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl]-1H-indole-2-carbonsäure

### 10 Cis-3-Hydroxymethylcyclohexanol



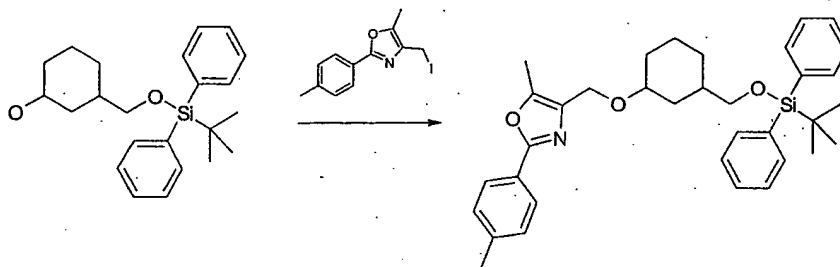
- 10 g 6-Oxa-bicyclo[3.2.1]octan-7-one werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und  
 15 unter Eiskühlung mit 160 ml einer 1M Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in  
 Tetrahydrofuran versetzt. Nach 30 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wird  
 gesättigte Ammoniumchloridlösung zugesetzt und durch Zugabe einer 5%igen  
 Zitronensäurelösung ein neutraler pH-Wert eingestellt. Das Tetrahydrofuran wird im  
 Vakuum entfernt und der Rückstand dreimal mit je 150 ml Ethylacetat extrahiert. Die  
 20 vereinigten organischen Phasen werden über  $MgSO_4$  getrocknet und anschließend  
 das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 10.5 g (1S,3R)/(1R,3S)-3-  
 Hydroxymethyl-cyclohexanol als farbloses Öl.  $C_7H_{14}O_2$  (130.13),  $R_f$ (Ethylacetat) =  
 0.14.

- 25 (1S,3R)/(1R,3S)-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxymethyl)-cyclohexanol



10.5 g (1S,3R)/(1R,3S)-3-Hydroxymethyl-cyclohexanol werden in 300 ml Dimethylformamid gelöst und mit 23 ml tert-Butyl-diphenyl-silanychlorid, 8.0 g Imidazol und 200 mg Dimethylaminopyridin versetzt. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Dimethylformamid wird im Vakuum entfernt, der Rückstand in 300 ml Ethylacetat gelöst und fünfmal mit je 100 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 27.0 g (1S,3R)/(1R,3S)-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxymethyl)-cyclohexanol als Öl. C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>Si (368.6), R<sub>f</sub>(n-Heptan:Ethylacetat = 1:1) = 0.42.

4-[(1S,3R)/(1R,3S)-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxymethyl)-cyclohexyloxymethyl]-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol



15

6.4 g (1S,3R)/(1R,3S)-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxymethyl)-cyclohexanol werden mit 6.5 g 4-Iodomethyl-5-methyl-2-p-tolyl-oxazole in 200 ml Dimethylformamid gelöst und mit 1 g Natriumhydrid (60%ige Suspension in Mineralöl) versetzt. Nach 1 Stunde Rühren bei Raumtemperatur werden nochmals 2 g Natriumhydrid und 5 g 4-Iodomethyl-5-methyl-2-p-tolyl-oxazole zugegeben. Nach 4 stündigem Rühren bei

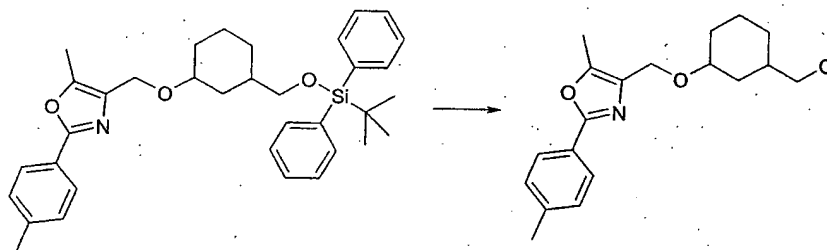
20

Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch durch Zugabe von 400 ml Ethylacetat verdünnt und fünfmal mit je 200 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit dem Eluens n-Heptan:Ethylacetat = 10:1

5 gereinigt. Man erhält 6.8 g 4-[(1S,3R)/(1R,3S)-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxymethyl)-cyclohexyloxymethyl]-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol als Öl. C<sub>35</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>3</sub>Si (553.28), R<sub>f</sub>(n-Heptan:Ethylacetat = 2:1) = 0.50.

[(1S,3R)/(1R,3S)-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-methanol

10

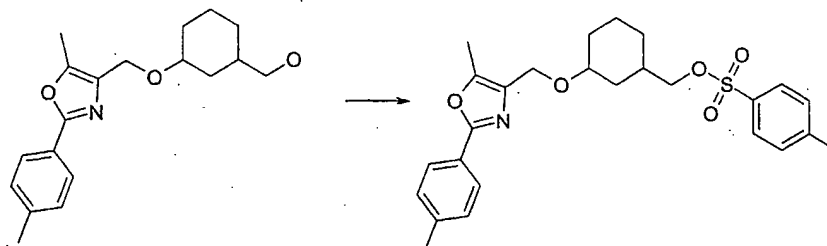


6.8 g 4-[(1S,3R)/(1R,3S)-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxymethyl)-cyclohexyloxymethyl]-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol werden in 40 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 40 ml einer 1M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid versetzt. Es wird 1 Stunde auf 50°C

15 erwärmt, anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der resultierende Rückstand an Kieselgel mit dem Eluens n-Heptan:Ethylacetat = 5:1=> 1:1 gereinigt. Man erhält 1.0 g [(1S,3R)/(1R,3S)-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-methanol als Öl. C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub> (315.42), R<sub>f</sub>(n-Heptan:Ethylacetat = 1:1) = 0.13.

20

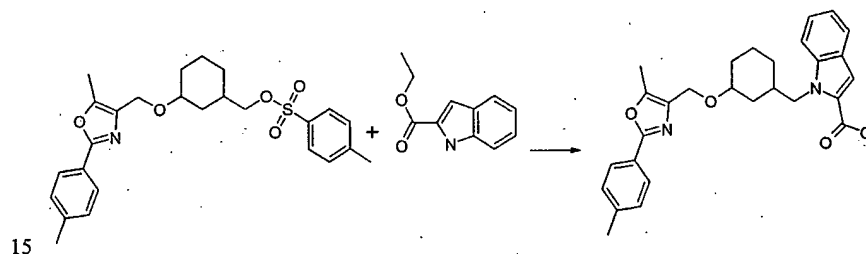
Toluene-4-sulfonsäure-(1S,3R)/(1R,3S)-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl ester



1 g [(1S,3R)/(1R,3S)-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-methanol werden zusammen mit 730 mg p-Toluolsulfonsäurechlorid, 0.7 ml Triethylamin und 50 mg Dimethylaminopyridin in 20 ml Dichlormethan gelöst und 24 h bei Raumtemperatur 5 gerührt. Das Gemisch wird mit Wasser und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, die organische Phase über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 1.5 g Toluene-4-sulfonsäure-(1S,3R)/(1R,3S)-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylester als braunes Öl, das ohne Reinigung weiter umgesetzt wird.

10 C26H31NO5S (469.60), Rf(n-Heptan:Ethylacetat = 1:1) = 0.50.

1-[(1S,3R)/(1R,3S)-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl]-1H-indole-2-carbonsäure



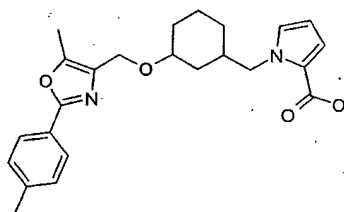
15 120 mg 1H-Indole-2-carbonsäureethylester werden in 5ml Dimethylformamid gelöst und mit 25 mg Natriumhydrid (60%ige Suspension in Mineralöl) versetzt. Nach 30 Minuten werden 100 mg Toluene-4-sulfonsäure-(1S,3R)/(1R,3S)-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylester, gelöst in 1 ml Dimethylformamid, 20 zugetropft. Es werden nochmals 25 mg Natriumhydrid (60%ige Suspension in



Mineralöl) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch 3 Stunden auf 60°C erwärmt. Durch Zugabe von 50 ml Methyl-tert-butylether wird das Gemisch verdünnt und dreimal mit je 20 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels RP-5 HPLC gereinigt. Nach Gefriertrocknung erhält man 36 mg des Racemats 1-[[1S,3R]/(1R,3S)-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl-methyl]-1H-indole-2-carbonsäure als Lyophilisat. C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (458.56), MS(ESI) = 459 (M+H<sup>+</sup>).

#### Beispiel XXVII

- 10 1-[[1S,3R]/(1R,3S)-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl]-1H-pyrrole-2-carbonsäure



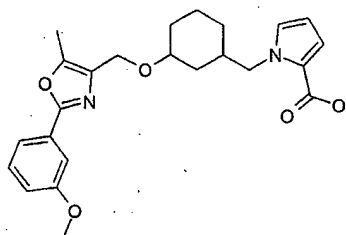
- 15 Analog zu **Beispiel XXVI** wurde aus Toluene-4-sulfonsäure-(1S,3R)/(1R,3S)-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylester und 1H-Pyrrole-2-carbonsäureethylester das Racemat 1-[[1S,3R]/(1R,3S)-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl]-1H-pyrrole-2-carbonsäure erhalten, C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (408.50), MS(ESI) = 409 (M+H<sup>+</sup>).

20

#### Beispiel XXVIII

- 1-[[1S,3R]/(1R,3S)-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylmethyl]-1H-pyrrole-2-carbonsäure

25



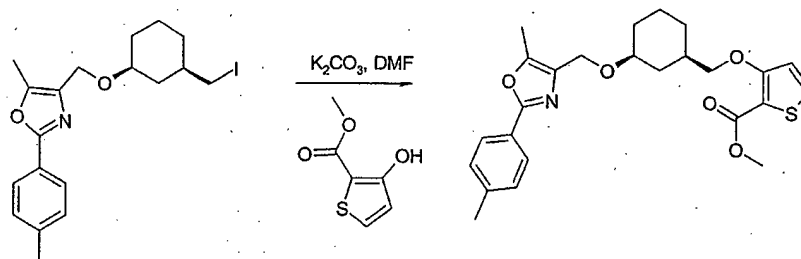
Analog zu **Beispiel XXVI** wurde aus 4-Iodomethyl-2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazole, (1S,3R)/(1R,3S)-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxymethyl)-cyclohexanol und 5 1H-Pyrrole-2-carbonsäureethylester das Racemat 1-{ (1S,3R)/(1R,3S)-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylmethyl}-1H-pyrrole-2-carbonsäure erhalten, C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (424.50), MS(ESI) = 425 (M+H<sup>+</sup>).

#### 10 **Beispiel XXIX**

(1S,3R)/(1R,3S)-3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyloxy]-thiophen-2-carbonsäure:

15

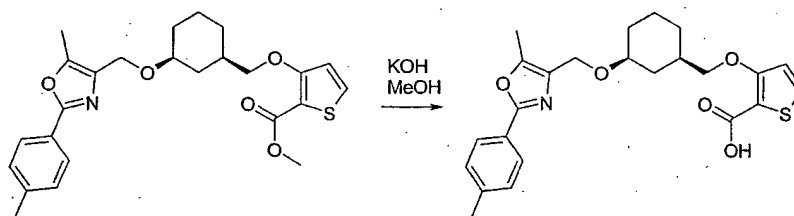
(1S,3R)/(1R,3S)-3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyloxy]-thiophen-2-carbonsäuremethylester:



50 mg 4-((1S,3R)/(1R,3S)-3-Iodmethylcyclohexyloxymethyl)-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol in 2 ml DMF werden mit 27 mg 3-Hydroxythiophen-2-carbonsäuremethylester und 67 mg Kaliumcarbonat versetzt und 2 h bei 90 °C gerührt. Nach Zugabe von Wasser und MTBE werden die Phasen getrennt. Die organische Phase wird über  $\text{MgSO}_4$

5 getrocknet und eingeeengt. Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel (Heptan/Essigester 5/1) liefert 12 mg des Racemats (1S,3R)/(1R,3S)-3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-thiophen-2-carbonsäuremethylester als gelbes Öl.  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_5\text{S}$  (455,58); LCMS (ESI): 456,1 ( $\text{MH}^+$ ).

10 (1S,3R)/(1R,3S)-3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-thiophen-2-carbonsäure:



12 mg (1S,3R)/(1R,3S)-3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-

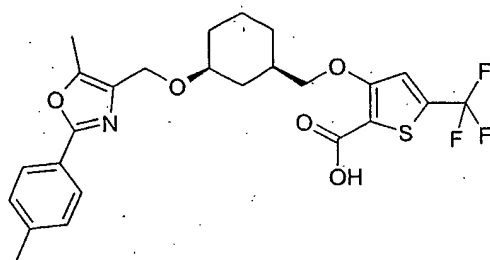
15 cyclohexylmethoxy]-thiophen-2-carbonsäuremethylester 3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-thiophen-2-carbonsäuremethylester werden in 1 ml Methanol gelöst und mit 10 Tropfen 2N KOH versetzt und bei RT 1 h gerührt. Dann werden 2 ml gesättigte  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung und MTBE zugesetzt und die Phasen getrennt.

Die organische Phase wird über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingeeengt, wobei 9,4 mg

20 (1S,3R)/(1R,3S)-3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-thiophen-2-carbonsäure als Racemat erhalten werden.  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{S}$  (441,55); LCMS(ESI): 442,1 ( $\text{MH}^+$ ).

#### Beispiel XXX

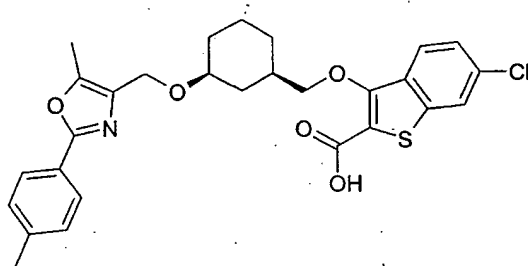
25 (1S,3R)/(1R,3S)-3-[3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-5-trifluormethylthiophen-2-carbonsäure



Analog zu **Beispiel XXIX** erhält man aus 4-((1S,3R)/(1R,3S)-3-Iodmethylcyclohexyloxymethyl)-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol und 3-Hydroxy-5-trifluormethylthiophen-3-carbonsäuremethylester (1S,3R)/(1R,3S)-3-[3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-5-trifluormethylthiophen-2-carbonsäure als Racemat. C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>5</sub> (509,55), LCMS(ESI): 510,1 (MH<sup>+</sup>).

#### 10 **Beispiel XXXI**

6-Chlor-3-[(1S,3R)/(1R,3S)-3-(5-methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-benzo[b]thiophen-2-carbonsäure



15

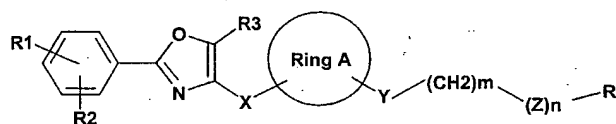
Analog zu **Beispiel XXIX** erhält man aus 4-((1S,3R)/(1R,3S)-3-Iodmethylcyclohexyloxymethyl)-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol und 6-Chlor-3-hydroxybenzo[b]thiophen-2-carbonsäuremethylester 6-Chlor-3-[(1S,3R)/(1R,3S)-3-(5-

methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-benzo[b]thiophen-2-carbonsäure als Racemat. C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>ClNO<sub>5</sub>S (526,06), LCMS(ESI): 526,1 (MH<sup>+</sup>).

## Patentansprüche:

## 1. Verbindungen der Formel I

5



I

worin bedeuten:

- |    |        |  |
|----|--------|--|
| 10 | Ring A | (C <sub>3</sub> -C <sub>8</sub> )-Cycloalkandiyl, (C <sub>3</sub> -C <sub>8</sub> )-Cycloalkendiyl, wobei in den Cycloalkandiyl- oder Cycloalkendiylringen ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;  |
| 15 | R1, R2 | unabhängig voneinander H, F, Br, Cl, SF <sub>5</sub> , S-(C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> )-Alkyl, CF <sub>3</sub> , OCF <sub>3</sub> , (C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> )-Alkyl, O-(C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> )-Alkyl, SCF <sub>3</sub> , Phenoxy, OCF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub> , OCF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> , (C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> )-Alkyl-(C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> )-Alkoxy, O(C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> )-Alkyl-(C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> )-Alkoxy, Benzylloxy; |
|    | R3     | H, CF <sub>3</sub> , (C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> )-Alkyl, (C <sub>3</sub> -C <sub>8</sub> )-Cycloalkyl, Phenyl;  |
| 20 | X      | (C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> )-Alkandiyl, wobei in der Alkandiylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;   |
|    | Y      | S, O, Bindung;   |
| 25 | m      | 1 bis 3;   |
|    | n      | 0 oder 1;  |

- Z O, S, CO oder CO-NH;
- R H, OH, CH<sub>2</sub>-CO-NH-OH, CH<sub>2</sub>-CO-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CH<sub>2</sub>-CO-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> oder ein 5 – 12 gliedriger mono- oder bicyclischer, ungesättigter, teilweise ungesättigter oder gesättigter Ring, der ein bis vier Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten und benzanneliert sein kann, wobei der 5-12 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, Cl, Br, CN, SH, COOH, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy-Phenyl, Phenoxy, NHSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> oder B(OH)<sub>2</sub> kann;
- R<sub>4</sub> H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;
- R<sub>5</sub> OH, NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>-Phenyl-CF<sub>3</sub>, CO-CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Phenyl, das gegebenenfalls substituiert sein kann durch CH<sub>3</sub> und COOH;
- R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> zusammen mit dem sie tragenden N-Atom einen 5 gliedrigen aromatischen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls wiederum an einen aromatischen 5 - 7 gliedrigen Ring mit gegebenenfalls ein bis vier N-Atomen anneliert ist und substituiert sein kann durch: F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, COOH, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-Phenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy-Phenyl, Phenoxy;
- sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

## 2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, worin bedeuten

- 30 Ring A (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkandyl, worin ein Kohlenstoffatom durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein kann, und

X (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkandiyl, worin ein Kohlenstoffatom durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein kann.

5 3. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 oder 2, worin bedeuten

Ring A Cyclohexan-1,3-diyl und

X CH<sub>2</sub>-O.

10

4. Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, worin bedeuten

Ring A Cyclohexan-1,3-diyl;

15

X CH<sub>2</sub>-O;

Y O.

20

5. Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, worin der zentrale Cycloalkan-1,3-diylring cis verknüpft ist

25 6. Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, worin bedeuten

R<sub>1</sub>/R<sub>2</sub> H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy;

R<sub>3</sub> (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl.

30

7. Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, worin bedeuten



Y O;  
m 3;  
5 n 0.

8. Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, worin bedeuten

10

Y O;  
m 2;  
15 n 0.

9. Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, worin  
bedeuten

20

Y O;  
m 2;  
25 n 1;  
Z O.

30 10. Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, worin bedeuten

Y O;

m 1;

n 0;

5

11. Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1, 2, 3, 5 und 6, worin bedeuten

10 Y Bindung;

m 1;

n 0.

15

12. Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1, 2, 3, 5 und 6, worin bedeuten

20 Y Bindung;

m 1;

n 1;

25

Z O.

13. Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 7, worin bedeuten

30

Y O;

m 3;

n 0;

5 R Tetrazol,  $\text{NHSO}_2\text{CF}_3$ .

14. Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 6 und 8, worin bedeuten

10

Y O;

m 2;

15 n 0;

R Tetrazol,  $\text{NHSO}_2\text{CF}_3$  oder  $\text{NR}_4\text{R}_5$ , das für Indol oder 6-Azaindol steht und substituiert sein kann durch F, Br, CN, COOH,  $(\text{C}_1\text{C}_4)$ -Alkyl,  $(\text{C}_1\text{C}_4)$ -Alkoxy,  $\text{SO}_2\text{-CH}_3$ ,  $(\text{C}_1\text{C}_6)$ -Alkoxy- $(\text{C}_1\text{C}_6)$ -Alkoxy oder Benzöxy.

20

15. Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 6 und 9, worin bedeuten

25 Y O;

m 2;

n 1;

30

Z O;

R Phenyl oder Thiophen, die weitere Substituenten wie F, COOH, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, Benzyloxy oder B(OH)<sub>2</sub> tragen können.

5 16. Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 6 und 10, worin bedeuten:

Y O;

10 m 1;

n 0;

15 R Phenyl-NHSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, Phenyl-B(OH)<sub>2</sub> tragen kann.

17. Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1, 2, 3, 5, 6 und 11, worin bedeuten

20 Y Bindung;

m 1;

25 n 0;

R NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, das für Pyrrol oder Indol steht und durch COOH substituiert ist.

18. Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1, 2, 3, 5, 6 und 12, worin bedeuten

30 Y Bindung;

m 1;

n 1;

5

Z O;

R Thiophen oder Benzothiophen, die substituiert sein können durch COOH,  
Cl, CF<sub>3</sub>.

10

19. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen der Formel I  
gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 18.

15 20. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen der Formel I  
gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 18 und einen oder mehrere  
Wirkstoffe, die günstige Wirkungen auf Stoffwechselstörungen oder damit assoziierte  
Erkrankungen haben.

20 21. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen der Formel I  
gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 18 und einen oder mehrere  
Antidiabetika.

22. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen der Formel I  
25 gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 18 und einen oder mehrere  
Lipidmodulatoren.

23. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der  
Ansprüche 1 bis 18 zur Behandlung und/oder Prävention von Störungen des  
30 Fettsäurestoffwechsels und Glucoseverwertungsstörungen.

24. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 18 zur Behandlung und/oder Prävention von Störungen, bei denen Insulin Resistenz eine Rolle spielt.
- 5 25. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 18 zur Behandlung und/oder Prävention von Diabetes mellitus und der damit verbundenen Folgeerkrankungen.
26. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der  
10 Ansprüche 1 bis 18 zur Behandlung und/oder Prävention von Dyslipidämien und deren Folgen.
27. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 18 zur Behandlung und/oder Prävention von Zuständen, die mit dem  
15 Metabolischen Syndrom assoziiert sind.
28. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 18 in Kombination mit mindestens einem weiteren Wirkstoff zur Behandlung und/oder Prävention von Störungen des Fettsäurestoffwechsels und  
20 Glucoseverwertungsstörungen.
29. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 18 in Kombination mit mindestens einem weiteren Wirkstoff zur Behandlung und/oder Prävention von Störungen, bei denen Insulin Resistenz eine Rolle spielt.  
25
30. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form  
30 gebracht wird.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/001582

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 A61K31/422 A61P3/00 C07D413/12 C07D419/12 C07D471/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/64876 A (MCGEEHAN GERARD M ; MORRIS ROBERT (US); ZHANG LITAO (US); BOBKO MARK ()) 2 November 2000 (2000-11-02) cited in the application claims; examples	1-30
A	WO 01/21602 A (DEVASTHALE PRATIK ; SQUIBB BRISTOL MYERS CO (US); CHEN SEAN (US); JEON) 29 March 2001 (2001-03-29) claims; examples	1-30
A	WO 02/100403 A (GONZALEZ-GARCIA MARIA ROSARIO ; GREEN JONATHAN EDWARD (US); WARSHAWSKY) 19 December 2002 (2002-12-19) claims; examples	1-30
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 June 2004

Date of mailing of the international search report

09/06/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Menegaki, F

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/001582

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/30895 A (BAYER AG) 18 April 2002 (2002-04-18) claims; examples	1-30
P, A	WO 03/043985 A (NOVARTIS PHARMA GMBH ; NOVARTIS AG (CH); KAPA PRASAD KOTESWARA (US); L) 30 May 2003 (2003-05-30) claims; examples	1-30

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (January 2004)



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No  
 PCT/EP2004/001582

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0064876	A	02-11-2000	AU 4807000 A	10-11-2000
			BR 0010126 A	26-02-2002
			CA 2371308 A1	02-11-2000
			CN 1356983 T	03-07-2002
			CZ 20013834 A3	17-04-2002
			EE 200100558 A	16-12-2002
			EP 1177176 A1	06-02-2002
			HR 20010793 A1	28-02-2003
			HU 0200997 A2	29-07-2002
			JP 2002543065 T	17-12-2002
			NO 20015226 A	05-12-2001
			NZ 515087 A	28-11-2003
			PL 351470 A1	22-04-2003
			SK 15522001 A3	04-06-2002
			WO 0064876 A1	02-11-2000
			ZA 200108800 A	10-02-2003
WO 0121602	A	29-03-2001	AU 7593500 A	24-04-2001
			BR 0014189 A	20-08-2002
			CA 2388452 A1	29-03-2001
			CN 1374955 T	16-10-2002
			EP 1218361 A1	03-07-2002
			HU 0204416 A2	28-04-2003
			JP 2003509503 T	11-03-2003
			NO 20021408 A	14-05-2002
			TR 200200732 T2	21-10-2002
			WO 0121602 A1	29-03-2001
			US 2003069275 A1	10-04-2003
			US 2003096846 A1	22-05-2003
			US 2003087935 A1	08-05-2003
			US 6414002 B1	02-07-2002
			ZA 200200937 A	02-05-2003
WO 02100403	A	19-12-2002	BR 0210167 A	06-04-2004
			CA 2448552 A1	19-12-2002
			EP 1401434 A1	31-03-2004
			NZ 529550 A	19-12-2003
			WO 02100403 A1	19-12-2002
WO 0230895	A	18-04-2002	AU 1190102 A	22-04-2002
			CA 2427499 A1	18-04-2002
			EP 1341761 A1	10-09-2003
			HU 0302477 A2	29-12-2003
			NO 20031619 A	02-06-2003
			WO 0230895 A1	18-04-2002
			US 2003087902 A1	08-05-2003
WO 03043985	A	30-05-2003	WO 03043985 A1	30-05-2003

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2004/001582

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES		
IPK 7	A61K31/422 A61P3/00	C07D413/12 C07D419/12 C07D471/04
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)		
IPK 7 C07D A61K A61P		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 00/64876 A (MCGEEHAN GERARD M ; MORRIS ROBERT (US); ZHANG LITAO (US); BOBKO MARK ( ) 2. November 2000 (2000-11-02) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche; Beispiele	1-30
A	WO 01/21602 A (DEVASTHALE PRATIK ; SQUIBB BRISTOL MYERS CO (US); CHEN SEAN (US); JEON) 29. März 2001 (2001-03-29) Ansprüche; Beispiele	1-30
A	WO 02/100403 A (GONZALEZ-GARCIA MARIA ROSARIO ; GREEN JONATHAN EDWARD (US); WARSHAWSKY) 19. Dezember 2002 (2002-12-19) Ansprüche; Beispiele	1-30
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
2. Juni 2004		09/06/2004
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter  Menegaki, F

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2004/001582

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 02/30895 A (BAYER AG) 18. April 2002 (2002-04-18) Ansprüche; Beispiele	1-30
P, A	WO 03/043985 A (NOVARTIS PHARMA GMBH ; NOVARTIS AG (CH); KAPA PRASAD KOTESWARA (US); L) 30. Mai 2003 (2003-05-30) Ansprüche; Beispiele	1-30

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/001582

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0064876 A	02-11-2000	AU 4807000 A	10-11-2000
		BR 0010126 A	26-02-2002
		CA 2371308 A1	02-11-2000
		CN 1356983 T	03-07-2002
		CZ 20013834 A3	17-04-2002
		EE 200100558 A	16-12-2002
		EP 1177176 A1	06-02-2002
		HR 20010793 A1	28-02-2003
		HU 0200997 A2	29-07-2002
		JP 2002543065 T	17-12-2002
		NO 20015226 A	05-12-2001
		NZ 515087 A	28-11-2003
		PL 351470 A1	22-04-2003
		SK 15522001 A3	04-06-2002
		WO 0064876 A1	02-11-2000
		ZA 200108800 A	10-02-2003
WO 0121602 A	29-03-2001	AU 7593500 A	24-04-2001
		BR 0014189 A	20-08-2002
		CA 2388452 A1	29-03-2001
		CN 1374955 T	16-10-2002
		EP 1218361 A1	03-07-2002
		HU 0204416 A2	28-04-2003
		JP 2003509503 T	11-03-2003
		NO 20021408 A	14-05-2002
		TR 200200732 T2	21-10-2002
		WO 0121602 A1	29-03-2001
		US 2003069275 A1	10-04-2003
		US 2003096846 A1	22-05-2003
		US 2003087935 A1	08-05-2003
		US 6414002 B1	02-07-2002
		ZA 200200937 A	02-05-2003
WO 02100403 A	19-12-2002	BR 0210167 A	06-04-2004
		CA 2448552 A1	19-12-2002
		EP 1401434 A1	31-03-2004
		NZ 529550 A	19-12-2003
		WO 02100403 A1	19-12-2002
WO 0230895 A	18-04-2002	AU 1190102 A	22-04-2002
		CA 2427499 A1	18-04-2002
		EP 1341761 A1	10-09-2003
		HU 0302477 A2	29-12-2003
		NO 20031619 A	02-06-2003
		WO 0230895 A1	18-04-2002
		US 2003087902 A1	08-05-2003
WO 03043985 A	30-05-2003	WO 03043985 A1	30-05-2003